

Thioharnstoff- und Squaramid-funktionalisierte Polyisonitrile für die asymmetrische Organokatalyse



TECHNISCHE
UNIVERSITÄT
DARMSTADT

Vom Fachbereich Chemie
der Technischen Universität Darmstadt

zur Erlangung des Grades

Doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat)

Dissertation

von Sarah Otto, M.Sc.

aus Frankfurt am Main

Erstgutachter: Prof. Dr. Michael Reggelin

Zweitgutachter: Prof. Dr. Matthias Rehahn

Darmstadt 2018

Otto, Sarah:

Thioharnstoff- und Squaramid-funktionalisierte Polyisonitrile für die asymmetrische Organokatalyse

Darmstadt, Technische Universität Darmstadt,


Jahr der Veröffentlichung der Dissertation auf TUpriints: 2018

URN: urn:nbn:de:tuda-tuprints-77017

Tag der mündlichen Prüfung: 09.10.2018

Veröffentlicht unter CC BY-NC-ND 4.0 International

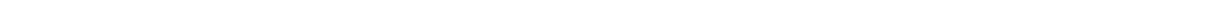
<https://creativecommons.org/licenses/>



Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Michael Reggelin im Fachbereich Chemie am Clemens-Schöpf-Institut für Organische Chemie und Biochemie der Technischen Universität Darmstadt seit Oktober 2013 durchgeführt.



Meiner Familie



Danksagung

An erster Stelle danke ich PROF. DR. MICHAEL REGGELIN für die Möglichkeit der Bearbeitung dieses spannenden Themengebiets. Vor allem möchte ich mich aber für die Freiheit dieses Thema selbstständig durchzuführen und das dafür aufgebrachte Vertrauen in mich bedanken.

Für das sorgfältige Korrekturlesen danke ich DR. LUTZ SCHNELLBÄCHER und DR. ALEXIS KRUPP.

Mein Dank gilt auch PHILIPP CZECHOWSKI und ULRIKE ROSENTRÄGER für die Durchführung der GPC- und HPLC-Analysen.

Ich danke außerdem den Mitgliedern der NMR-Abteilung unter der Leitung von PROF. DR. MEUSINGER, Frau RUDOLPH und Frau SAHINALP für die Aufnahme der Massenspektren sowie Frau SPAHNHEIMER für die Elementaranalysen.

Allen ehemaligen und aktuellen ARBEITSKREISMITGLIEDERN danke ich dafür, dass sie die Zeit für mich mit vielen lustigen und schönen gemeinsamen Momenten unvergesslich gemacht haben.

Besonders hervorheben möchte ich dabei meine bessere Hälfte in den letzten drei Jahren JHILMIL HOSSAIN, mit der ich die beste Laborzeit hatte die man sich nur wünschen kann.

DR. MIRA SCHWAB, VALENTINA KRUPP, DR. HENDRIK SPOD, DR. CHRISTINA MOKOU und DR. STEVEN SMITH, die mich während des gesamten Studiums und während der Promotion begleitet haben möchte ich für die tolle und lustige Zeit voller schöner Erinnerungen danken.

Ebenfalls danken möchte ich DR. THOMAS KERL, der mich trotz unserer besonderen Zeit während der Masterarbeit verlassen hat, und DR. KAI WOLF, mit dem mich heute fünf Jahre später eine gute Freundschaft verbindet.

ANIKA und MONA sowie meiner gesamten FAMILIE, aber vor allen meinen ELTERN, OMA und OPA möchte ich für die Unterstützung und das unendliche Vertrauen in mich danken.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	vii
Verzeichnis der Schemata	xii
Tabellenverzeichnis	xvi
Abkürzungsverzeichnis	xviii
1 Einleitung	1
2 Stand der Forschung	5
2.1 Historie der Organokatalyse	5
2.2 Grundlagen der Organokatalyse	6
2.3 H-Brücken-Aktivierung durch Thioharnstoffe und Squaramide	8
2.4 Polymere Katalysatoren	14
2.5 Helikal-chirale Polymere	18
2.5.1 Polyisocyanide	20
2.5.1.1 Anwendungsgebiete für Polyisocyanide	25
2.6 Asymmetrische Katalysatoren basierend auf helikal-chiralen Polymeren	27
2.6.1 Asymmetrische Katalyse an helikal-chiralen Polymethacrylaten	27
2.6.2 Asymmetrische Katalyse an helikal-chiralen Polychinoxalinen	30
2.6.3 Asymmetrische Katalyse an helikal-chiralen Polyacetylenen	32
2.6.4 Asymmetrische Katalyse an helikal-chiralen Polyisocyaniden	36
3 Aufgabenstellung	40
4 Ergebnisse	42
4.1 Synthese eines polymeranalog zu funktionalisierenden Polyisocyanids poly-116	43
4.2 Synthese helikal-chiraler Polymerkatalysatoren	51

4.2.1	Funktionalisierung mit katalytisch aktiven Zentren in der Monomer-seitenkette	51
4.2.1.1	Synthese eines L-Phenylalanin-basierten Thioharnstoff-Monomers 126	52
4.2.1.2	Synthese eines L-Phenylalanin-basierten Squaramid-Monomers 162	66
4.2.1.3	Synthese eines L-Lysin-basierten Squaramid-Monomers 169	70
4.2.2	Funktionalisierung mit katalytisch aktiven Zentren in der Monomer-hauptkette	78
4.2.2.1	Synthese eines L-Valin-basierten Thioharnstoff-Monomers 180	79
4.2.2.2	Synthese eines L-Valin-basierten Squaramid-Monomers 200	87
4.2.2.3	Synthese eines L-Phenylalanin-basierten Squaramid-Monomers 207	95
4.2.3	Synthese von Copolymeren	99
4.2.3.1	Synthese von Copolymeren mit achiralen, katalytisch-aktiven Monomeren	101
4.2.3.2	Synthese von Copolymeren mit chiralem, katalytisch-aktiven Monomer	110
4.2.4	Katalysereaktionen	114
5	Zusammenfassung und Ausblick	125
5.1	Ausblick	129
6	Experimenteller Teil	132
6.1	Allgemeine Arbeitsbedingungen	132
6.2	Synthese relevanter Reagenzien	136
6.2.1	Synthese von Methyl- <i>N</i> -(Triethylammoniumsulfonyl)carbamat – Inneres Salz 141	136
6.2.2	Synthese von 4-Formamidbenzoesäure 133	137
6.2.3	Synthese von <i>N</i> -Succinimidyl-4-Formamidbenzoat 135	138
6.2.4	Synthese von <i>N</i> -Succinimidyl-4-Isonitrilbenzoat 144	140
6.2.5	Synthese von Pentafluorophenyl-4-Formamidbenzoat 149	141
6.2.6	Synthese von Pentafluorophenyl-4-Isonitrilbenzoat 145	142
6.3	Synthese chiraler Monomere	143
6.3.1	Monomer (<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-Isocyanophenyl)ethyl)-2,2,2-Trifluoracetamid 116	143
6.3.1.1	Synthese von (<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-Iodophenyl)ethyl)-2,2,2-Trifluoracetamid 118	143
6.3.1.2	Synthese von (<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-Aminophenyl)ethyl)-2,2,2-Trifluoracetamid 117	144

6.3.1.3	Synthese von (<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-Formamidophenyl)ethyl)-2,2,2-Trifluoracetamid 121	145
6.3.1.4	Synthese von (<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-Isocyanophenyl)ethyl)-2,2,2-Trifluoracetamid 116	146
6.3.2	Monomer <i>N</i> -(4-Isonitrilobenzoyl)-L-((4-(3-(3,5-Bis(trifluoromethyl)-phenyl)-thioureido)phenylalanin)decylester 126	148
6.3.2.1	Synthese von L-4-Nitrophenylalanin 130	148
6.3.2.2	Synthese von L-(4-Nitrophenylalanin)decylesterammoniumtosylat 132	149
6.3.2.3	Synthese von <i>N</i> -(4-Formamidobenzoyl)-L-(4-Nitrophenylalanin)-decylester 136	150
6.3.2.4	Synthese von <i>N</i> -(4-Formamidobenzoyl)-L-(4-Aminophenylalanin)decylester 137	152
6.3.2.5	Synthese von <i>N</i> -(4-Formamidobenzoyl)-L-(4-(3-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-thioureido)phenylalanin)decylester 138	154
6.3.2.6	Synthese von <i>N</i> -(Benzyloxy)carbonyl-L-(4-Nitrophenylalanin)-decylester 152	155
6.3.2.7	Synthese von <i>N</i> -(Benzyloxy)carbonyl-L-(4-Aminophenylalanin)-decylester 153	157
6.3.2.8	Synthese von <i>N</i> -(Benzyloxy)carbonyl-L-(4-(3-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-thioureido)phenylalanin)decylester 154	158
6.3.2.9	Synthese von <i>N</i> -(9-Fluorenylmethoxy)carbonyl-L-(4-Nitrophenylalanin)decylester 157	160
6.3.2.10	Synthese von <i>N</i> -(9-Fluorenylmethoxy)carbonyl-L-(4-Aminophenylalanin)decylester 158	161
6.3.2.11	Synthese von <i>N</i> -(9-Fluorenylmethoxy)carbonyl-L-(4-(3-(3,5-Bis(trifluoromethyl)-phenyl)thioureido)phenylalanin)-decylester 161	163
6.3.3	Synthese von 3-((3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-4-((<i>N</i> -(4-Isonitrilobenzoyl)-L-(4-aminophenylalanin)decylester)amino)-cyclobut-3-en-1,2-dion 162	165
6.3.3.1	Synthese von 3-((3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-4-methoxy-cyclobut-3-en-1,2-dion 165	165
6.3.3.2	Synthese von 3-((3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-4-((<i>N</i> -(4-Formamido-benzoyl)-L-(4-aminophenylalanin)decylester)-amino)cyclobut-3-en-1,2-dion 166	166
6.3.4	Monomer <i>N</i> _α -(4-Isonitrilobenzoyl)- <i>N</i> _ε -(4-((3,5-bis(trifluoromethyl)-phenyl)-amino)cyclobut-3-en-1,2-dion)-L-Lysin-decylester 169	168
6.3.4.1	Synthese von <i>N</i> _α -(9-Fluorenylmethoxy)carbonyl- <i>N</i> _ε -(<i>tert</i> -Butoxy)-carbonyl-L-Lysin-decylester 172	168
6.3.4.2	Synthese von <i>N</i> _ε -(<i>tert</i> -Butoxy)carbonyl-L-Lysin-decylester 173	169
6.3.4.3	Synthese von <i>N</i> _α -(4-Formamidobenzoyl)- <i>N</i> _ε -(<i>tert</i> -Butoxy)-carbonyl-L-Lysin-decylester 174	171
6.3.4.4	Synthese von <i>N</i> _α -(4-Formamidobenzoyl)- <i>N</i> _ε -(Ammoniumtrifluoroacetat)-L-Lysin-decylester 175	172

6.3.4.5	Synthese von <i>N</i> _α -(4-Formamidobenzoyl)- <i>N</i> _ε -(4-((3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-amino)cyclobut-3-en-1,2-dion)-L-Lysin-decylester 176	174
6.3.4.6	Synthese von <i>N</i> _α -(4-Isonitrilobenzoyl)- <i>N</i> _ε -(4-((3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-amino)cyclobut-3-en-1,2-dion)-L-Lysin-decylester 169	176
6.3.5	Monomer 3-(<i>N</i> -4-Isonitrilophenyl)thioureido-L-Valin-decylester 180	177
6.3.5.1	Synthese von <i>N</i> -(4-Nitrophenyl)-Formamid 188	177
6.3.5.2	Synthese von <i>N</i> -(4-Aminophenyl)-Formamid 189	178
6.3.5.3	Synthese von <i>N</i> -Isothiocyanato-L-Valin-decylester 179	179
6.3.5.4	Synthese von 3-(<i>N</i> -4-Formamidophenyl)thioureido-L-Valin-decylester 190	181
6.3.5.5	Synthese von <i>N</i> -(4-Isothiocyanatophenyl)-Formamid 193	182
6.3.5.6	Synthese von <i>N</i> -(4-(5-Isopropylthiohydantoino)phenyl)-Formamid 192	183
6.3.6	Monomer Synthese von 3-(<i>N</i> -(4-Isonitrilophenyl)amino)-4-((L-Valin-decylester)-amino)-cyclobut-3-en-1,2-dion 200	185
6.3.6.1	Synthese von 3,4-dimethoxycyclobut-3-en-1,2-dion 168	185
6.3.6.2	Synthese von 3-(<i>N</i> -(L-Valin-decylester)amino)-4-methoxy-cyclobut-3-en-1,2-dion 199	186
6.3.6.3	Synthese von 3-(<i>N</i> -(4-Formamidophenyl)amino)-4-methoxy-cyclobut-3-en-1,2-dion 203	187
6.3.6.4	Synthese von L-Valindecylesterammoniumtosylat 185	188
6.3.6.5	Synthese von 3-(<i>N</i> -(4-Formamidophenyl)amino)-4-((L-Valin-decylester)amino)-cyclobut-3-en-1,2-dion 204	189
6.3.6.6	Synthese von 3-(<i>N</i> -(4-Isonitrilophenyl)amino)-4-((L-Valin-decylester)-amino)-cyclobut-3-en-1,2-dion 200	191
6.3.7	Monomer Synthese von 3-(<i>N</i> -(4-Isonitrilophenyl)amino)-4-((L-Phenylalanin-decylester)-amino)-cyclobut-3-en-1,2-dion 207	192
6.3.7.1	Synthese von L-Phenylalanindecylesterammoniumtosylat 205	192
6.3.7.2	Synthese von 3-(<i>N</i> -(4-Formamidophenyl)amino)-4-((L-Phenylalanin-decylester)-amino)-cyclobut-3-en-1,2-dion 206	193
6.3.7.3	Synthese von 3-(<i>N</i> -(4-Isonitrilophenyl)amino)-4-((L-Phenylalanin-decylester)-amino)-cyclobut-3-en-1,2-dion 207	195
6.3.8	Monomer <i>N</i> -(4-Isonitrilobenzoyl)-L-Valindecylester 208	197
6.3.8.1	Synthese von <i>N</i> -(4-Nitrobenzoyl)-L-Valindecylester 212	197
6.3.8.2	Synthese von <i>N</i> -(4-Aminobenzoyl)-L-Valindecylester 213	198
6.3.8.3	Synthese von <i>N</i> -(4-Formamidobenzoyl)-L-Valindecylester 214	200
6.3.8.4	Synthese von <i>N</i> -(4-Isonitrilobenzoyl)-L-Valindecylester 208	201
6.4	Synthese achiraler Monomere	203
6.4.1	Monomer 4-Isocyano-Ethylbenzoat 218	203
6.4.1.1	Synthese von 4-Formamido-Ethylbenzoat 220	203
6.4.1.2	Synthese von 4-Isocyano-Ethylbenzoat 218	204

6.4.2	Monomer 1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(4-Isocyanophenyl)-Thioharnstoff 209	205
6.4.2.1	Synthese von <i>N</i> -(4-Aminophenyl)-Isonitril 178	205
6.4.2.2	Synthese von 1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(4-Isocyanophenyl)Thioharnstoff 209	206
6.5	Synthese des Initiator-Komplexes	207
6.5.1	Synthese von Tetrakis(<i>t</i> -Butylisocyanid)nickel(II)-perchlorat 216	207
6.6	Polymerisationen zu Polyarylisonitrilen	208
6.6.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Homopolymerisation von chiralen Arylisonitril-monomeren mittels NiCl ₂ ·6H ₂ O als Katalysator (AAV 4)	208
6.6.1.1	Polymerisation von (<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-Isocyanophenyl)ethyl)-2,2,2-Trifluoracetamid 116	208
6.6.1.2	Polymerisation von IN-L-Lysin(3,5-Bis-TFM-SQU)-decylester 169 in DCM	209
6.6.1.3	Polymerisation von IN-L-Lysin(3,5-Bis-TFM-SQU)-decylester 169 in THF	210
6.6.1.4	Polymerisation von 3-(<i>N</i> -(4-Isonitrilophenyl)amino)-4-((L-Valin-decylester)-amino)-cyclobut-3-en-1,2-dion 200 in DCM	211
6.6.1.5	Polymerisation von 3-(<i>N</i> -(4-Isonitrilophenyl)amino)-4-((L-Valin-decylester)-amino)-cyclobut-3-en-1,2-dion 200 in THF	211
6.6.1.6	Polymerisation von 3-(<i>N</i> -(4-Isonitrilophenyl)amino)-4-((L-Phenylalanin-decylester)-amino)-cyclobut-3-en-1,2-dion 207 in DCM	212
6.6.1.7	Polymerisation von 3-(<i>N</i> -(4-Isonitrilophenyl)amino)-4-((L-Phenylalanin-decylester)-amino)-cyclobut-3-en-1,2-dion 207 in THF	213
6.6.1.8	Polymerisation von <i>N</i> -(4-Isonitrilobenzoyl)-L-Valindecylester 208 in THF	214
6.6.1.9	Polymerisation von 1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)-phenyl)-3-(4-Isocyanophenyl)-Thioharnstoff 209	215
6.6.2	Vorschrift zur Polymerisation von 1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)-phenyl)-3-(4-Isocyanophenyl)-Thioharnstoff 209 mittels Tetrakis(<i>t</i> -Butylisocyanid)-Nickel(II)-perchlorat 216 als Katalysator	215
6.6.3	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Copolymerisation von <i>N</i> -(4-Isonitrilo-benzoyl)-L-Valindecylester 208 und 1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)-phenyl)-3-(4-Isocyanophenyl)-Thioharnstoff 209 mittels NiCl ₂ ·6H ₂ O als Katalysator (AAV 6)	216
6.6.3.1	Synthese des Copolymers (poly- 208 _{0.9} -co- 209 _{0.1})	217
6.6.3.2	Synthese des Copolymers (poly- 208 _{0.8} -co- 209 _{0.2})	218
6.6.3.3	Synthese des Copolymers (poly- 208 _{0.7} -co- 209 _{0.3})	218
6.6.3.4	Synthese des Copolymers (poly- 200 _{0.8} -co- 218 _{0.2})	219
6.6.3.5	Synthese des Copolymers (poly- 200 _{0.5} -co- 218 _{0.5})	220

6.6.4	Vorschrift zur polymeranalogen Abspaltung der Trifluoracetamid-Schutzgruppe von poly- 116	221
6.7	Synthese von Edukten für die Katalyse	221
6.7.1	Synthese von (<i>E</i>)-1-Bromo-4-(2-nitrovinyl)benzol 226	221
6.7.2	Synthese von (<i>E</i>)-1-Methyl-4-(2-nitrovinyl)benzol 227	222
6.7.3	Synthese von (<i>E</i>)-1-Methoxy-4-(2-nitrovinyl)benzol 229	223
6.8	Katalyseexperimente	224
6.8.1	AAV1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Michael-Reaktion von β -Nitrostyrol-derivaten und 2,4-Pentandion	224
6.8.2	AAV3 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Aldol-Reaktion von	226
7	Anhang	228
7.1	HPLC-Chromatogramme der asymmetrischen Katalysen	228
7.1.1	HPLC-Chromatogramme für die asymmetrischen Michael-Reaktionen aus Tabelle 4-19	228
7.1.2	HPLC-Chromatogramme für die asymmetrischen Michael-Reaktionen aus Tabelle 4-20	233
7.1.3	HPLC-Chromatogramme für die asymmetrischen Michael-Reaktionen aus Tabelle 4-21	234
7.1.4	HPLC-Chromatogramme für die asymmetrischen Michael-Reaktionen aus Tabelle 4-22.	236
7.1.5	HPLC-Chromatogramme für die asymmetrischen Michael-Reaktionen aus Tabelle 4-23	238
7.2	Literatur	240

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1:	Darstellung der enantiomeren Verbindungen des Thalidomids 1 und Ethambutol 2	1
Abbildung 1-2:	Methoden zur Darstellung enantiomerenreiner Verbindungen. ^[1]	2
Abbildung 2-1:	Darstellung der zeitlichen Entwicklung der Organokatalyse mit relevanten Veröffentlichungen. ^[27-43] Abbildung in Anlehnung an die Literatur. ^[26]	5
Abbildung 2-2:	Schematische Abbildung der vereinfachten Katalysezyklen in den vier Klassen der Lewis-Base-, Lewis-Säure-, Brønsted-Base und Brønsted-Säure-Katalyse mit repräsentativen Beispielen für Katalysatoren. (S: Substrat, B: Base, P: Produkt, A: Säure). (Abbildung in Anlehnung an Literatur. ^[47]).....	7
Abbildung 2-3:	Darstellung des Übergangs von Wasserstoffbrücken zu Brønsted-Säuren. ^[26]	8
Abbildung 2-4:	Relevante Entwicklungen bei Harnstoff- und Thioharnstoffderivaten als Katalysatoren. ^[37, 46, 63-65]	9
Abbildung 2-5:	Relevante Entwicklungen bei Squaramiden als Katalysatoren. ^[61, 68]	9
Abbildung 2-6:	Darstellung des Thioharnstoff- bzw. Squaramid-Grundmotivs mit möglichen H-Brücken-donierenden Stellen.	10
Abbildung 2-7:	Darstellung des ambivalenten H-Brücken-Charakters von <i>anti/anti</i> bzw. <i>syn/syn</i> Squaramiden an zwei verschiedenen bindenden Molekülen (links) und an einem bindenden Molekül (rechts). ^[69-70]	10
Abbildung 2-8:	Grenzstrukturen von Thioharnstoffen (A) und Squaramiden (B). ^[62]	11
Abbildung 2-9:	Darstellung der Protonenabstände in <i>N,N</i> -Dimethylthioharnstoff 19 (links) und <i>N,N</i> -Dimethylsquaramid 20 (rechts) sowie der stärkeren konvergenten Neigung der N-H-Bindungen in Squaramiden. ^[68] Struktur berechnet (B3CYP/6-311+G(d,P)) ^[72]	11
Abbildung 2-10:	Gegenüberstellung der pK _a -Werte verschiedener Thioharnstoff- und Squaramid-derivate in DMSO. ^[73, 75-76]	12
Abbildung 2-11:	Schematische Darstellung der drei postulierten Mechanismen nach TAKEMOTO ^[77] (A), PÁPAI ^[78] (B) und WANG ^[79] (C) mit <i>trans</i> -β-Nitrostyrol als Elektrophil (rot) und 2,4-Pentandion als Nukleophil (blau).	12
Abbildung 2-12:	Schematische Darstellung verschiedener Anbindungsmöglichkeiten von katalytisch aktiven Zentren an lösliche Polymere.....	16
Abbildung 2-13:	Vertreter verschiedener Polymerklassen für statisch bzw. dynamisch helikal-chirale Polymere.	19
Abbildung 2-14:	Darstellung der repulsiven Kräfte durch freie Elektronenpaare am Stickstoff und sterisch anspruchsvolle Reste (R) (links) sowie die Darstellung der helikalen Konformation (rechts oben) und der <i>syndio</i> -Konformation (rechts unten) von Polyisocyaniden. Abbildung der Konformationen aus der Literatur. ^[106]	20
Abbildung 2-15:	(A) Schematische Darstellung intramolekularer H-Brücken zwischen der <i>n</i> -ten und <i>n+4</i> -ten Seitenkette von poly- 45 ; (B) Schematische Darstellung der Bildung von β-Faltblatt ähnlichen Strukturen entlang der Seitenketten; (C) Darstellung der Persistenzlänge (<i>q</i>) in Abhängigkeit der Anwesenheit intramolekularer H-Brücken von poly- 46 und poly- 47 . (Abbildungen sind der Literatur entnommen. ^[116-117]).....	21
Abbildung 2-16:	Auswahl verschiedener Übergangsmetall-basierter Katalysatoren für die Polymerisation von Isonitrilen. ^[106, 127, 132, 135]	25
Abbildung 2-17:	Schematische Darstellung eines thermo-responsiven Polyisocyanids poly- 60 . (Die Abbildung ist der Literatur entnommen. ^[136]).....	26

Abbildung 2-18:	Schematische Darstellung eines Analyten in einer lyotrop, flüssigkristallinen Phase durch helikal-chirale, enantiomerenreine Polyisocyanate poly- 61 . ^[121, 137-138] ..	26
Abbildung 2-19:	Helikal-chirale Polyacetylene poly- 95-co-96 und statistisches Copolymer poly- 97-co-98 als asymmetrische Katalysatoren welche auf achiralen Aminoalkoholen bzw. Imidazolidinon-Derivaten basieren. ^[150-151]	36
Abbildung 3-1:	Im Arbeitskreis REGGELIN etablierte, aminosäurebasierte Monomere 61 mit Chiralitätszentrum und löslichkeitsvermittelndem Decylrest. ^[137-138, 165-166]	41
Abbildung 4-1:	GPC-Chromatogramm von poly- 116 gemessen in THF/0.1 w-% TBAB.	47
Abbildung 4-2:	CD- und UV/Vis-Spektrum von poly- 116 in MeOH bei 20°C (nicht annealt).	48
Abbildung 4-3:	Vergleich der ¹⁹ F-NMR-Spektren (DMSO-d ₆ , 282 MHz, 300 K) von poly- 116 (rot) und poly- 112 (blau) (links) sowie deren optischer Unterschied (rechts).	49
Abbildung 4-4:	CD- und UV/Vis-Spektrum von poly- 112 in MeOH (nicht annealt) (A) und Vergleich der CD- -Spektren von poly- 116 in MeOH und poly- 112 in MeOH jeweils bei 20°C (nicht annealt) (B).	49
Abbildung 4-5:	Schematische Darstellung der herzustellenden Seitenketten-funktionalisierten Thioharnstoff- bzw. Squaramid-Monomere 124 und 125 basierend auf L-Phenylalanin und L-Lysin.	52
Abbildung 4-6:	¹ H-NMR-Spektrum (CDCl ₃ , 300 MHz, 300 K) von 3,5-Bistrifluormethyl-Isothiocyanat 122 (oben); ¹ H-NMR-Spektrum (CDCl ₃ , 300 MHz, 300 K) der Rohmischung der Entschützung von 154 (Mitte) im Vergleich zum ¹ H-NMR-Spektrum (CDCl ₃ , 300 MHz, 300 K) des Edukts 154 (unten).	62
Abbildung 4-7:	¹ H-Spektrum (CDCl ₃ , 300 MHz, 300 K) des isolierten Abspaltprodukts 159	63
Abbildung 4-8:	¹ H-NMR-Spektrum (CDCl ₃ , 300 MHz, 300 K) und Ausschnitt des ESI-Massen-spektrums des isolierten, L-Phenylalanin-basierten Thioharnstoff-Monomers 126 . Bestätigung der Amidkupplung über die Bildung des markierten Amid-Protons (Stern).	66
Abbildung 4-9:	¹ H-NMR-Spektrum (DMSO-d ₆ , 500 MHz, 300 K) (oben blau) und ¹³ C-NMR-Spektrum (DMSO-d ₆ , 125 MHz, 300 K) der Monomervorstufe 166 . Bestätigung der Bildung des Squaramids über die Bildung der markierten Squaramid-Kohlenstoffe. EI-Massenspektrum und Zoombereich des Molekülionenpeaks (unten).....	70
Abbildung 4-10:	¹ H-NMR-Spektrum (CDCl ₃ , 500 MHz, 300 K) (oben) und EI-Massenspektrum mit Zoombereich des Molekülionenpeaks des L-Lysin-Squaramid-Monomers 169 (unten).	75
Abbildung 4-11:	Vergleich der GPC-Chromatogramme von poly- 169 _{THF} (blaue Kurve) bzw. poly- 169 _{DCM} (rote Kurve), gemessen in THF/0.1 w-% TBAB. Vergrößerter Ausschnitt zum Vergleich der Kurven (rechts).	76
Abbildung 4-12:	Zeitabhängige CD- und UV/Vis-Spektren des Annealings in THF bei 60°C (links) und zeitabhängige Änderung der lokalen Maxima der Cotton-Effekte bei den entsprechenden Wellenlängen (rechts) von poly- 169 _{THF} (A und B) und poly- 169 _{DCM} (C und D). Gemessen wurde bei 20°C.	77
Abbildung 4-13:	Schematische Darstellung des herzustellenden Hauptketten-funktionalisierten Thioharnstoff- bzw. Squaramid- Monomers 177 basierend auf L-Valin.	78
Abbildung 4-14:	¹ H-NMR-Spektrum (CDCl ₃ , 500 MHz, 300 K) und EI-Massenspektrum mit Zoombereich des Molekülionenpeaks des gebildeten Valin-Thiohydantoin 191 . ..	83
Abbildung 4-15:	¹ H-NMR-Spektren von <i>N</i> -(4-(5-Isopropylthiohydantoino)phenyl)-Formamid 192 (DMSO-d ₆ , 500 MHz, 300 K) (oben), den Reaktionsmischungen der Umsetzungen von 192 mit Et ₃ N, DIPEA, und Py als Basen (DMSO-d ₆ , 300 MHz, 300 K) (Mitte) und 3-(<i>N</i> -4-Formamidophenyl)-thioureido-L-Valin-decylester 190 (DMSO-d ₆ , 300 MHz, 300 K) (unten).	84

Abbildung 4-16:	Strukturelle Gegenüberstellung des von LU beschriebenen Hydantoin-Auxiliars 197 und Thiohydantoin-Monomer 191 . ^[199]	86
Abbildung 4-17:	¹ H-NMR-Spektrum (CDCl ₃ , 500 MHz, 300 K) (oben, blau) und ¹³ C-NMR-Spektrum (CDCl ₃ , 125 MHz, 300 K) (oben, rot) des Hauptketten-funktionalisierten, L-Valin-basierten Squaramidmonomers 200 . Bestätigung der Bildung des Squaramids über die Bildung des amidischen Protons bei 9.69 ppm (blauer Stern). EI-Massenspektrum und Zoombereich des Molekülionenpeaks (unten).	91
Abbildung 4-18:	Vergleich der GPC-Chromatogramme von poly- 200 _{THF} (blaue Kurve) bzw. poly- 200 _{DCM} (rote Kurve), gemessen in THF/0.1 w-% TBAB. Vergrößerter Ausschnitt zum Vergleich der Kurven (rechts).	92
Abbildung 4-19:	Zeitabhängige CD- und UV/Vis-Spektren des Annealings in Toluol bei 100°C (links) und zeitabhängige Änderung der lokalen Maxima der Cotton-Effekte bei $\lambda \approx 428$ nm (rechts) von poly- 200 _{THF} (A und B) und poly- 200 _{DCM} (C und D). Gemessen wurde bei 20°C.....	93
Abbildung 4-20:	Vergleich der CD-Spektren von poly- 169 _{DCM} (annealt) und 204 in CHCl ₃ bei 20°C (A). CD- und UV/Vis-Spektren von poly- 169 _{DCM} (annealt) in verschiedenen Lösemitteln bei 20°C (B).....	94
Abbildung 4-21:	¹ H-NMR-Spektrum (DMSO-d ₆ , 500 MHz, 300 K) (oben blau) und ¹³ C-NMR-Spektrum (DMSO-d ₆ , 125 MHz, 300 K) (oben rot) des Hauptketten-funktionalisierten L-Phenylalanin-basierten Squaramidmonomers 207 . Bestätigung der Bildung des Squaramids über die Bildung des amidischen Protons bei 10.02 ppm (blauer Stern). EI-Massenspektrum und Zoombereich des Molekülionenpeaks (unten).	97
Abbildung 4-22:	Vergleich der GPC-Chromatogramme von poly- 207 _{THF} (blaue Kurve) bzw. poly- 207 _{DCM} (rote Kurve), gemessen in THF/0.1 w-% TBAB. Vergrößerter Ausschnitt zum Vergleich der Kurven (rechts).	98
Abbildung 4-23:	Zeitabhängige CD- und UV/Vis-Spektren des Annealings in Toluol bei 100°C (links) und zeitabhängige Änderung der lokalen Maxima der Cotton-Effekte bei $\lambda \approx 428$ nm (rechts) von poly- 207 _{THF} (A und B) und poly- 207 _{DCM} (C und D). Gemessen wurde bei 20°C.....	99
Abbildung 4-24:	Schematische Darstellung intramolekularer H-Brücken der Squaramid-Zentren zwischen jeder <i>n</i> -ten und <i>n</i> +4-ten Seitenkette.	100
Abbildung 4-25:	Schematische Darstellung der potentiell als polymere Organokatalysatoren einsetzbaren Copolymere poly- 208 -co- 209 und poly- 208 -co- 210	101
Abbildung 4-26:	Gegenüberstellung der Löslichkeit von Homopolymer poly- 209 in gängigen Lösemitteln nach mehreren Tagen bei RT. (+) Gut löslich, (+/-) mäßig löslich, (-) unlöslich.	105
Abbildung 4-27:	Gegenüberstellung der relativen Intensitäten der ¹⁹ F-Signale bei -62.8 ppm der hergestellten Copolymere (A) sowie Vergleich der NMR-Proben der hergestellten Copolymere mit den entsprechenden Homopolymeren (B).	106
Abbildung 4-28:	Vergleich der GPC-Spektren (gemessen in THF/0.1 w-% TBAB) der hergestellten Homo- und Copolymere der Monomere 208 und 209 sowie der entsprechenden gewichtsmittleren Molekulargewichte <i>M_w</i> und PDIs.	106
Abbildung 4-29:	Zeitabhängige CD- und UV/Vis-Spektren des Annealings in Toluol bei 100°C von poly- 208 (A), poly- 208 _{0.9} -co- 209 _{0.1} (B), poly- 208 _{0.8} -co- 209 _{0.2} (C) und poly- 208 _{0.7} -co- 209 _{0.3} (D), das CD- und UV/Vis-Spektrum von poly- 209 in THF (E) sowie die zeitabhängige Änderung der lokalen Maxima der Cotton-Effekte bei $\lambda \approx 365$ nm. Gemessen wurde bei 20°C.	107
Abbildung 4-30:	Vergleich der GPC-Chromatogramme (gemessen in THF/0.1 w-% TBAB) von poly- 209 _(chiral initiiert) und poly- 209 _(achiral initiiert) (A) und CD- und UV/Vis-Spektrum von poly- 209 _(chiral initiiert) (B) (gemessen in THF).	109

Abbildung 4-31:	Schematische Darstellung einer möglicherweise eingeschränkten Zugänglichkeit des katalytisch aktiven Zentrums von poly- 208-co-209	110
Abbildung 4-32:	Darstellung des weiterentwickelten Copolymers poly- 200-co-198 (A) und schematische Darstellung einer verbesserten Zugänglichkeit des katalytisch aktiven Zentrums von poly- 200-co-218 (B)	111
Abbildung 4-33:	Vergleich der GPC-Spektren (gemessen in THF/0.1 w-% TBAB) des hergestellten Homopolymers poly- 200 _{THF} und der Copolymere poly- 200-co-218 sowie der entsprechenden gewichtsmittleren Molekulargewichte M_w und PDIs.....	112
Abbildung 4-34:	Zeitabhängige CD- und UV/Vis-Spektren des Annealings in Chlorbenzol bei 100°C von poly- 200 _{0.8-co-218} _{0.2} (A) und poly- 200 _{0.5-co-218} _{0.5} (B) sowie die zeitabhängige Änderung der lokalen Maxima der Cotton-Effekte bei $\lambda \approx 397$ nm im Vergleich zu poly- 200 bei $\lambda \approx 428$ nm (C) und CD-Spektren in DCM (D). Gemessen wurde bei 20°C.....	113
Abbildung 4-35:	Vergleich der ¹ H-NMR-Spektren (CDCl ₃ , 500 MHz, 300 K) von <i>rac</i> - 222 (rot) und einer Mischung von <i>rac</i> - 222 mit 34% Eu(hfc) ₃ (blau) inklusive Zoombereich der gespreizten Signale 1 und 2.	117
Abbildung 4-36:	Vergleich der ¹ H-NMR-Spektren (CDCl ₃ , 300 MHz, 300 K) von <i>rac</i> - 222 (rot), einer Mischung von <i>rac</i> - 222 mit (<i>S</i>)- 223 (1/1.2 Äq.) (blau) und Pirkle's Alkohol (<i>S</i>)- 223 (grün) inklusive Zoombereich des gespreizten Aromatensignals bei 7.04 ppm.	117
Abbildung 5-1:	Darstellung der verschiedenen Thioharnstoff- und Squaramid funktionalisierten Monomer-Zielverbindungen. Synthese erfolgreich (grün), Synthese nicht durchgeführt (grau) und Synthese nicht erfolgreich (rot).	125
Abbildung 5-2:	Übersicht der erfolgreich hergestellten Squaramid-funktionalisierten Homopolymere poly- 169 , poly- 200 und poly- 207	126
Abbildung 5-3:	Hergestellte Copolymere 1. Generation und 2. Generation.	127
Abbildung 5-4:	Schematische Darstellung einer verbesserten Zugänglichkeit sowie eines größeren Abstands der katalytisch aktiven Zentren in Copolymeren der 2. Generation poly- 200-co-218	128
Abbildung 5-5:	Potentielle chirale, sterisch weniger anspruchsvolle Comonomere. ^[212-213]	130
Abbildung 5-6:	Potentielle, bifunktionale Squaramid-Monomere 237 und 238	130
Abbildung 5-7:	CD-Spektren von poly- 169 _{DCM} (annealt) und 204 in CHCl ₃ bei 20°C mit stark ausgeprägtem Cotton-Effekt von 204 bei 343 nm (A) und möglicher intramolekularer <i>stacking</i> -Effekte (B).	131
Abbildung 6-1:	GPC-Chromatogramm (links, Eluent THF/0.1 w-% TBAB) und CD- und UV/Vis-Spektrum (rechts, 9.11 mg/100 mL THF) von poly- 116	209
Abbildung 6-2:	GPC-Chromatogramm (links, Eluent THF/0.1 w-% TBAB) und CD- und UV/Vis-Spektrum (rechts, 4.88 mg/50 mL THF) von poly- 169 _{DCM}	210
Abbildung 6-3:	GPC-Chromatogramm (links, Eluent THF/0.1 w-% TBAB) und CD- und UV/Vis-Spektrum (rechts, 4.98 mg/50 mL THF) von poly- 169 _{THF}	210
Abbildung 6-4:	GPC-Chromatogramm (links, Eluent THF/0.1 w-% TBAB) und CD- und UV/Vis-Spektrum (rechts, 5.14 mg/50 mL Toluol) von poly- 200 _{DCM}	211
Abbildung 6-5:	GPC-Chromatogramm (links, Eluent THF/0.1 w-% TBAB) und CD- und UV/Vis-Spektrum (rechts, 5.13 mg/50 mL Toluol) von poly- 200 _{THF}	212
Abbildung 6-6:	GPC-Chromatogramm (links, Eluent THF/0.1 w-% TBAB) und CD- und UV/Vis-Spektrum (rechts, 5.02 mg/50 mL Toluol) von poly- 207 _{DCM}	213
Abbildung 6-7:	GPC-Chromatogramm (links, Eluent THF/0.1 w-% TBAB) und CD- und UV/Vis Spektrum (rechts, 4.90 mg/50 mL Toluol) von poly- 207 _{THF}	214

Abbildung 6-8:	GPC-Chromatogramm (links, Eluent THF/0.1 w-% TBAB) und CD- und UV/Vis-Spektrum (rechts, 5.07 mg/50 mL Toluol) von poly- 208 .	214
Abbildung 6-9:	GPC-Chromatogramm (links, Eluent THF/0.1 w-% TBAB) und CD- und UV/Vis-Spektrum (rechts, 4.80 mg/50 mL THF) von poly- 209 .	215
Abbildung 6-10:	GPC-Chromatogramm (links, Eluent THF/0.1 w-% TBAB) und CD- und UV/Vis-Spektrum (rechts, 5.06 mg/50 mL THF) von poly- 209 .	216
Abbildung 6-11:	GPC-Chromatogramm (links, Eluent THF/0.1 w-% TBAB) und CD- und UV/Vis-Spektrum (rechts, 5.08 mg/50 mL Toluol) von poly- 208 _{0.9} -co- 209 _{0.1} .	217
Abbildung 6-12:	GPC-Chromatogramm (links, Eluent THF/0.1 w-% TBAB) und CD- und UV/Vis-Spektrum (rechts, 5.08 mg/50 mL Toluol) von poly- 208 _{0.8} -co- 209 _{0.2} .	218
Abbildung 6-13:	GPC-Chromatogramm (links, Eluent THF/0.1 w-% TBAB) und CD- und UV/Vis-Spektrum (rechts, 5.10 mg/50 mL Toluol) von poly- 208 _{0.7} -co- 209 _{0.3} .	219
Abbildung 6-14:	GPC-Chromatogramm (links, Eluent THF/0.1 w-% TBAB) und CD- und UV/Vis-Spektrum (rechts, 4.90 mg/50 mL Toluol) von poly- 200 _{0.6} -co- 218 _{0.2} .	220
Abbildung 6-15:	GPC-Chromatogramm (links, Eluent THF/0.1 w-% TBAB) und CD- und UV/Vis-Spektrum (rechts, 5.11 mg/50 mL Chlorbenzol) von poly- 200 _{0.5} -co- 218 _{0.5} .	220
Abbildung 6-16:	CD- und UV/Vis-Spektrum (rechts, 10.87 mg/100 mL MeOH) von poly- 112 .	221

Verzeichnis der Schemata

Schema 2-1:	Beispiele für die Enamin-Katalyse nach LIST ^[36] (oben) und der Iminium-Katalyse nach MACMILLAN ^[35] (unten).....	6
Schema 2-2:	Michael-Reaktion von Diethylmalonat 25 mit <i>trans</i> - β -Nitrostyrol 26 mit TAKEMOTOS bifunktionalem Thioharnstoff-Katalysator 13 . ^[37, 59]	13
Schema 2-3:	Michael-Reaktion von 2,4-Pentandion 28 mit <i>trans</i> - β -Nitrostyrol 26 mit RAWALS bifunktionalem Squaramid-Katalysator 18 . ^[68]	13
Schema 2-4:	Michael-Reaktion von 4-Hydroxycumarin 30 mit <i>trans</i> - β -Nitrostyrol 26 mit 31 bzw. 32 als Thioharnstoff- bzw. Squaramidkatalysatoren. ^[91]	14
Schema 2-5:	Asymmetrische Addition von Diethylzink an Benzaldehyd 4 in Gegenwart eines stereoregulären Binaphthol-Polymerkatalysators poly-(<i>R</i>)- 37 nach PU. ^[99] ...	17
Schema 2-6:	Asymmetrische Addition von Diethylzink an Benzaldehyd 4 in Gegenwart eines helikal-chiralen, L-(-)-Ephedrin-derivatisierten Polyphenylacetylen poly- 39 nach OKAMOTO. ^[21]	18
Schema 2-7:	<i>Merry-go-round</i> -Mechanismus der Nickel(II)-katalysierten Polymerisation von Isocyaniden mit einem Amin als Initiator. Abbildung in Anlehnung an die Literatur. ^[119]	22
Schema 2-8:	Schematische Darstellung der helikalen Induktion mittels chiralen primären Aminen und „memory-Effekt“, sowie die Auswirkungen thermischer Behandlung nach Modifizierung (<i>h</i> = helikal). ^[122-123]	23
Schema 2-9:	Asymmetrische Allylierung von Benzaldehyd 4 mit Allyltrichlorsilan 68 in Gegenwart von Polymethacrylat poly-(+)- 70 als Katalysator. ^[139]	29
Schema 2-10:	Phosphanyliertes Blockpolychinoxalin poly- 74 ₁₀ -co- 75 ₁ -co- 74 ₁₀ in der asymmetrischen Hydrosilylierung von Styrol 71 mit Trichlorsilan 72 . ^[140]	30
Schema 2-11:	Bipyridin-funktionalisiertes, statistisches Polychinoxalin poly- 74 _{0.95} -co- 82 _{0.05} in der asymmetrischen Cyclopropanierung von 1,1-Diphenylethen 79 mit Benzyl-Diazoacetat 80 . ^[144]	31
Schema 2-12:	Pyridinyl-funktionalisiertes, statistisches Polychinoxalin poly- 74 _{0.95} -co- 85 _{0.05} in der asymmetrischen Steglich-Umlagerung von Oxazolyl-Carbonat 83 . ^[145]	32
Schema 2-13:	Schematische Darstellung der helikalen Induktion mittels chiraalem Amin 99 und Erhalt molekularer Helicität nach Modifizierung mit Piperazin 100 (<i>h</i> = helikal). ^[158]	37
Schema 2-14:	Asymmetrische Cross-Rauhut-Currier-Reaktion von Ethyl-3-benzoylacrylat 104 und Methylvinylketon 105 mit Polymer poly- 107 . ^[161]	39
Schema 3-1:	Helikal-chirale Polyisonitrile auf Basis von Thioharnstoffen oder Squaramiden als katalytisch aktives Zentrum für die asymmetrische Michael-Reaktion von 1,3-Diketonen 108 und Nitrostyrolen 109	40
Schema 4-1:	Retrosynthetische Betrachtung der polymeranalogen Umsetzung eines polymeren Precursors mit terminaler Aminogruppe 112 mit Isothiocyanaten 113 (A) oder Quadratsäureestern 115 (B) unter Bildung von Thioharnstoff- bzw. Squaramid-funktionalisierten Polymerkatalysatoren poly- 111 bzw. poly- 114	43
Schema 4-2:	Retrosynthetische Analyse von (<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-Isocyanophenyl)ethyl)-2,2,2-Trifluoracetamid 116	44
Schema 4-3:	Eintopf-Reaktion von Trifluoracetamid-geschütztem (<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-Iodophenyl)ethyl)-2,2,2-Trifluoracetamid 118 . ^[167]	44
Schema 4-4:	Synthese von (<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-Formamidophenyl)ethyl)-2,2,2-Trifluoracetamid 121 . ^[170]	45

Schema 4-5:	Synthese von (<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-Isocyanophenyl)ethyl)-2,2,2-Trifluoracetamid 116 . ^[171-172]	46
Schema 4-6:	Polymerisation von (<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-Isocyanophenyl)ethyl)-2,2,2-Trifluoracetamid 116 mit Ni(II)Cl ₂ ·6H ₂ O als Katalysator.	46
Schema 4-7:	Polymeranaloge Entschützung von poly- 116 mit NaOH _(aq.) in MeOH.	48
Schema 4-8:	Polymeranaloge Umsetzung von poly- 112 mit 122 zum entsprechenden Thioharnstoff-funktionalisierten Polymer poly- 123	50
Schema 4-9:	Retrosynthetische Analyse des auf L-Phenylalanin-basierenden Thioharnstoff-Monomers 126	52
Schema 4-10:	Synthese von L-4-Nitrophenylalanin 130 . ^[175]	53
Schema 4-11:	Synthese von L-(4-Nitrophenylalanin)decylesterammoniumtosylat 132	53
Schema 4-12:	Synthese von 4-Formamidobenzoesäure 133 . ^[170]	54
Schema 4-13:	Vergleichende Synthese zur Herstellung von 136 über direkte Amidkupplung mit 4-Aminobenzoesäure 133 (A) und <i>N</i> -Succinimidyl 4-Formamidobenzoate 135 (B).	55
Schema 4-14:	Synthese von <i>N</i> -(4-Formamidobenzoyl)-L-(4-Aminophenylalanin)decylester 137 durch Reduktion mit Wasserstoff an Palladium auf Aktivkohle (10%).	55
Schema 4-15:	Synthese von <i>N</i> -(4-Formamidobenzoyl)-L-(4-(3-(3,5-Bis(trifluoromethyl)-phenyl)-thioureido)phenylalanin)decylester 138	56
Schema 4-16:	Zweistufige Synthese des Burgess-Reagenz (Methyl- <i>N</i> -(Triethylammonium-sulfonyl)carbamat) 141 ausgehend von Chlorsulfonylisocyanat 139 . ^[177]	56
Schema 4-17:	Gegenüberstellung der Dehydratisierungsmechanismen von Formamiden zu Isonitrilen 142 (links) und Thioharnstoffen zu Carbodiimiden 143 (rechts) am Beispiel von Phosphoroxychlorid.	57
Schema 4-18:	Retrosynthetische Analyse einer alternativen Zugangsstrategie zur Darstellung von Monomer 126 mittels direkter Kupplung von Isonitril-funktionalisierten Aktivestern 144 oder 145 und geschützte Aminen (PG = <i>protecting group</i>).	58
Schema 4-19:	Synthese von <i>N</i> -Succinimidyl-4-Isonitrilobenzoat 144 mit Phosphoroxychlorid.	59
Schema 4-20:	Zweistufige Synthese von Pentafluorophenyl-4-Isonitrilobenzoat 149 ausgehend von 4-Formamidobenzoesäure 133 und Pentafluorphenol 148 . ^[182]	59
Schema 4-21:	Zweistufige Synthese von <i>N</i> -(Benzyloxy)carbonyl-L-(4-Nitrophenylalanin)-decylester 152 via, über Schotten-Baumann-Bedingungen freigesetztem, L-Nitrophenylalanin-decylester 150	60
Schema 4-22:	Synthese von <i>N</i> -(Benzyloxy)carbonyl-L-(4-Aminophenylalanin)decylester 153	60
Schema 4-23:	Synthese von <i>N</i> -(Benzyloxy)carbonyl-L-(4-(3-(3,5-Bis(trifluoromethyl)-phenyl)-thioureido)-phenylalanin)decylester 154	61
Schema 4-24:	Synthese von L-(4-(3-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-thioureido)-phenylalanin)-decylester 155	61
Schema 4-25:	Synthese von <i>N</i> -(9-Fluorenylmethoxy)carbonyl-L-(4-Nitrophenylalanin)-decylester 157 durch gleichzeitige Freisetzung und Schützung des α -Amins von 132	62
Schema 4-26:	Synthese von <i>N</i> -(9-Fluorenylmethoxy)carbonyl-L-(4-(3-(3,5-Bis(trifluoromethyl)-phenyl)thioureido)phenylalanin)decylester 161	64
Schema 4-27:	Retrosynthetische Analyse des auf L-Phenylalanin-basierenden Squaramid-Monomers 162	67
Schema 4-28:	Teilretrosynthetische Analyse der herzustellenden, Seitenketten-funktionalisierten L-Phenylalanin-Monomer-Vorstufe 166 mit zwei alternativen Möglichkeiten zur Bildung des Squaramids.	67

Schema 4-29:	Zweistufige Synthese von 3-((3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-4-methoxy-cyclobut-3-en-1,2-dion 165 ausgehend von Quadratsäure 163 . ^[189-190]	68
Schema 4-30:	Retrosynthetische Analyse des auf L-Lysin-basierenden Squaramid-Monomers 169	71
Schema 4-31:	Synthese von <i>N</i> _ε -(<i>tert</i> -Butoxy)carbonyl-L-Lysin-decylester 173 durch Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe mit DEA.	72
Schema 4-32:	Synthese von <i>N</i> _α -(4-Formamidobenzoyl)- <i>N</i> _ε -(Ammoniumtrifluoroacetat)-L-Lysin-decylester 175 durch Boc-Entschützung mittels TFA.	73
Schema 4-33:	Synthese von <i>N</i> _α -(4-Formamidobenzoyl)- <i>N</i> _ε -(4-((3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)cyclobut-3-en-1,2-dion)-L-Lysin-decylester 176	74
Schema 4-34:	Polymerisation von L-Lysin-Squaramid-Monomer 169 mit NiCl ₂ ·6H ₂ O als Katalysator. ^[121, 125]	75
Schema 4-35:	Teilretrosynthetische Analyse des herzustellenden Hauptketten-funktionalisierten L-Valin-Thioharnstoff-Monomers 180 mit zwei alternativen Möglichkeiten zur Bildung des Thioharnstoffs.	79
Schema 4-36:	Synthese von <i>N</i> -(4-Aminophenyl)-Isonitril 178 . ^[192-193]	80
Schema 4-37:	Zweistufige Synthese von <i>N</i> -Isothiocyanato-L-Valin-decylester 179 über L-Valin-decylester-Ammoniumtosylat 185	80
Schema 4-38:	Zweistufige Synthese von <i>N</i> -(4-Aminophenyl)-Formamid 189 durch Formylierung und anschließende Reduktion von 4-Nitroanilin 187	81
Schema 4-39:	Synthese von 3-(<i>N</i> -4-Formamidophenyl)thioureido-L-Valin-decylester 190	82
Schema 4-40:	Zweistufige Synthese von <i>N</i> -(4-(5-Isopropylthiohydantoin)phenyl)-Formamid 192 . ^[198]	85
Schema 4-41:	Auxiliarbasierte asymmetrische Aldolreaktion mit Hydantoin-funktionalisiertem Polystyrol 197 nach LU. ^[199]	85
Schema 4-42:	Teilretrosynthetische Analyse des herzustellenden Hauptketten-funktionalisierten L-Valin-Squaramid-Monomers 200 mit zwei alternativen Möglichkeiten zur Bildung des Squaramids.	87
Schema 4-43:	Synthese von Monofunktionalisiertem L-Valin-Decylester-Squaramid-Monomethyl-ester 199	88
Schema 4-44:	Synthese von 4-Isonitrilophenyl-Squaramid-Monomethylester 201	89
Schema 4-45:	Synthese von 4-Formamidophenyl-Squaramid-Monomethylester 203	89
Schema 4-46:	Polymerisation von L-Valin-Squaramid-Monomer 200 mit NiCl ₂ ·6H ₂ O als Katalysator.	92
Schema 4-47:	Zweistufige Synthese der Monomervorstufe 206 über eine Veresterung von L-Phenylalanin 129 mit <i>n</i> -Decanol 128 und anschließende Kupplung mit 4-Formamidophenyl-Squaramid-Monomethylester 203	95
Schema 4-48:	Polymerisation von L-Phenylalanin-Squaramid-Monomer 207 mit NiCl ₂ ·6H ₂ O als Katalysator.	97
Schema 4-49:	Mehrstufige Syntheseroute zur Herstellung des L-Valin-Decylester-Monomers 208 . ^[137, 165]	102
Schema 4-50:	Retrosynthetische Analyse der achiralen Monomere 210 und 209	103
Schema 4-51:	Copolymerisation der Monomere 208 und 209	104
Schema 4-52:	Synthese von Tetrakis(<i>t</i> -Butylisocyanid)nickel(II)-perchlorat 216	108
Schema 4-53:	Polymerisation von achiralem Monomer 209 durch chirale Initiierung mit aktiviertem Komplex 217	109
Schema 4-54:	Zweistufige Synthese von 4-Isocyano-Ethylbenzoat 218	111

Schema 4-55:	Homo- und Copolymerisation der Monomere 200 und 218	112
Schema 4-56:	Nach DENG postulierter Katalysemechanismus von <i>trans</i> - β -Nitrostyrol 26 und 1,3-Diethylmalonat 25 am Beispiel von poly- 200 . ^[149]	115
Schema 4-57:	Reduktion von 29 mit Wasserstoff und Palladium an Aktivkohle.	116

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1:	Niedermolekularer Katalysator 35 und polymerer, <i>multiple-site</i> Katalysator poly- 36 in der asymmetrischen Addition von Diethylzink an Benzaldehyd 4	16
Tabelle 2-2:	Asymmetrische allylische Substitution von <i>trans</i> -1,3-Diphenylallyl-Acetat 62 und Dimethylmalonat 63 mit Pyridin-basiertem Polymethacrylat poly- 65 als Ligand. ^[24]	28
Tabelle 2-3:	Zweifach Pyridin-substituiertes Polymethacrylat poly-(+)- 66 und statistisches Copolymethacrylat poly-(+)- 66 _{0.5} -co- 67 _{0.5} als Liganden in der asymmetrischen allylischen Substitution von 62 und 63 . ^[25]	29
Tabelle 2-4:	Phosphanylierte Polychinoxalin-Copolymere poly- 74 ₁₀ -co- 75 ₁ -co- 74 ₁₀ (Block-copolymer) bzw. statistisches hochmolekulares poly- 74 _{0.95} -co- 75 _{0.05} in der asymmetrischen Suzuki-Miyaura-Kupplung von 1-Bromo-2-Naphthylphosphinat 76 und Boronsäure 77 . ^[142]	31
Tabelle 2-5:	Asymmetrische Aldolreaktion von 4-Nitrobenzaldehyd 86 und Aceton mit L-Prolin substituiertem Polyacetylen poly- 88 und statistischem Copolymer poly- 88 _{0.2} -co- 89 _{0.8} . ^[146]	33
Tabelle 2-6:	Asymmetrische Aldolreaktion von 4-Nitrobenzaldehyd 86 und Cyclohexanon 90 mit L-Prolin substituiertem Polyacetylen poly- 88 . ^[146]	33
Tabelle 2-7:	Asymmetrische Aldolreaktion von 4-Nitrobenzaldehyd 86 und Cyclohexanon 90 mit L-Prolin substituiertem Polyacetylen poly- 92 und statistischem Copolymer poly- 92 _{0.5} -co- 93 _{0.5} . ^[148]	34
Tabelle 2-8:	Asymmetrische Michael-Reaktion von β -Nitrostyrol 26 und Diethylmalonat 25 mit Thioharnstoff-substituiertem Polyacetylen poly- 94 und statistischem Copolymer poly- 94 _{0.1} -co- 93 _{0.9} . ^[149]	35
Tabelle 2-9:	Asymmetrische Aldolreaktion zwischen 4-Nitrobenzaldehyd 86 und Cyclohexanon bzw. Aceton als Ketone mit statistischem Copolymer <i>h</i> -poly- 52 _{0.9} -co- 101 _{0.1} als helikal-chiraler, asymmetrischer Katalysator. ^[158]	37
Tabelle 2-10:	Asymmetrische Aldolreaktion von 4-Nitrobenzaldehyd 86 und Cyclohexanon 90 in Gegenwart eines L-Prolin-substituierten helikal-chiralen Polymers poly- 102 . ^[160]	38
Tabelle 4-1:	Getestete Bedingungen zur Synthese von <i>R</i> - <i>N</i> -(1-(4-Aminophenyl)ethyl)-2,2,2-Trifluoracetamid 117 . ^[168]	45
Tabelle 4-2:	Synthese von <i>N</i> -Succinimidyl-4-Formamidobenzoat 135 unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.....	54
Tabelle 4-3:	Bedingungen für die Synthese des L-Phenylalanin-basierten Thioharnstoff-Monomers 126 . ^[171, 176]	57
Tabelle 4-4:	Bedingungen für die Synthese von <i>N</i> -(9-Fluorenylmethoxy)carbonyl-L-(4-Aminophenylalanin)decylester 158 . ^[186]	63
Tabelle 4-5:	Bedingungen für die Synthese von L-(4-(3-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-thioureido)-phenylalanin)-decylester 155	64
Tabelle 4-6:	Alternative Synthesebedingungen zur Herstellung von L-Phenylalanin-basiertem Thioharnstoff-Monomer 126 über Isonitrilo-HoSu- 144 und PFP-Aktivester 145 ... 65	
Tabelle 4-7:	Alternative Synthesebedingungen zur Herstellung der Monomer-Vorstufe 166 69	
Tabelle 4-8:	Vergleich der getesteten Reaktionsbedingungen zur Veresterung von Fmoc-L-Lysin(Boc)-OH 171 mit <i>n</i> -Decanol 128	72
Tabelle 4-9:	Bedingungen zur Synthese von <i>N</i> α -(4-Formamidobenzoyl)- <i>N</i> ϵ -(<i>tert</i> -Butoxy)-carbonyl-L-Lysin-decylester (FA-L-Lysin(Boc)-decylester) 174	73

Tabelle 4-10:	Getestete Dehydratisierungs-Bedingungen zur Herstellung des Seitenketten-funktionalisierten L-Lysin-basierten Squaramid-Monomers 169	74
Tabelle 4-11:	Getestete Bedingungen zur Herstellung des L-Valin-basierten Thioharnstoff-Monomers 180 ausgehend von Isothiocyanat 179	81
Tabelle 4-12:	Getestete Dehydratisierungs-Bedingungen zur Herstellung des Hauptketten-funktionalisierten, L-Valin-basierten Thioharnstoff-Monomers 180 ausgehend von Formamid 190	82
Tabelle 4-13:	Getestete Bedingungen zur Synthese von 200 über direkte Squaramidbildung von 4-Isonitriloanilin 178 und L-Valin-Decylester-Squaramid-Monomethylester 199 . ^[201-202]	88
Tabelle 4-14:	Bedingungen zur Synthese von 3-(<i>N</i> -(4-Formamidophenyl)amino)-4-((L-Valin-decylester)amino)-cyclobut-3-en-1,2-dion 204	90
Tabelle 4-15:	Getestete Dehydratisierungs-Bedingungen zur Herstellung des Hauptketten-funktionalisierten, L-Valin-basierten Squaramid-Monomers 200	91
Tabelle 4-16:	Getestete Dehydratisierungs-Bedingungen zur Herstellung des Hauptketten-funktionalisierten L-Phenylalanin-basierten Squaramid-Monomers 207	96
Tabelle 4-17:	Getestete Bedingungen zur Herstellung des achiralen Thioharnstoffmonomers 209	104
Tabelle 4-18:	Übersicht der Ausbeuten bei unterschiedlichen Feed-Zusammensetzungen der hergestellten Homo- und Copolymere von 208 und 209 , sowie der mit zunehmenden Gehalt von 209 variierenden Fällungslösemittel.	105
Tabelle 4-19:	Asymmetrische Squaramid-katalysierte Michael-Reaktion mit Hauptketten-funktionalisierten Polymeren poly- 200 _{DCM} und poly- 207 _{DCM} als helikal-chirale Polymerkatalysatoren.	119
Tabelle 4-20:	Asymmetrische Squaramid-katalysierte Michael-Reaktion mit Seitenketten-funktionalisiertem poly- 169 _{DCM} als helikal-chiraler Polymerkatalysator.	120
Tabelle 4-21:	Asymmetrische Squaramid-katalysierte Aldol-Reaktion mit poly- 200 _{DCM} als helikal-chiraler Polymerkatalysator.	121
Tabelle 4-22:	Asymmetrische Thioharnstoff-katalysierte Michael-Reaktion mit den Copolymeren poly- 208-co-209 als helikal-chirale Polymerkatalysatoren.	122
Tabelle 4-23:	Asymmetrische Squaramid-katalysierte Michael-Reaktion mit den Copolymeren poly- 200-co-218 als helikal-chirale Polymerkatalysatoren.	123

Abkürzungsverzeichnis

9FAP	3,5-Ditrifluoromethyl-2,2,2-trifluoroacetophenon
Äq.	Äquivalente
APCI	<i>atmospheric pressure chemical ionization</i>
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BTI	Bis(Trifluoracetoxy)iodbenzol
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CD	Circulardichroismus
d	Tag(e)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DE	Diethylether
DEA	Diethylamin
dest.	destilliert
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMEA	<i>N,N</i> -Dimethylethylamin
DMSO	Dimethylsulfoxid
EA	Elementaranalyse
EDAC	<i>N</i> -Ethyl- <i>N'</i> -(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid- Hydrochlorid
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss, <i>enantiomeric excess</i>
EE	Ethylacetat
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
HR	<i>High-Resolution</i>
EI-MS	<i>Electron ionization mass spectrometry</i>
GPC	Gel-Permeations-Chromatographie
<i>i</i> Prop	<i>iso</i> -Propanol
IR	Infrarot
LM	Lösemittel
MEK	Methylethylketon
MeOH	Methanol

NMR	Kernresonanzspektroskopie
OTf	Triflat
PDI	Polydispersitätsindex
PE	Petrolether
PG	<i>protecting group</i>
ppm	<i>parts per million</i>
<i>p</i> TSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
quant.	quantitativ
R_F	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
S	Substrat
Smp.	Schmelzpunkt
SR	Shift-Reagenz
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butanol
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran

1 Einleitung

Die unterschiedliche Wirkung enantiomerer Verbindungen in einer chiralen Umgebung und die daraus resultierende Bedeutung der asymmetrischen Katalyse zur Herstellung enantiomerenreiner Produkte zeigt sich besonders deutlich am Beispiel pharmakologischer Wirkstoffe. Da viele biologische und pharmakologische Prozesse auf der passgenauen Wechselwirkung von Substraten mit Enzymen oder Rezeptoren beruhen, kann die Verabreichung verschieden konfigurierter Wirkstoffe zu unterschiedlichen biologischen Reaktionen führen.^[1] Ein besonders drastisches Beispiel hierfür ist die unterschiedliche Wirkweise der beiden enantiomeren Formen von Thalidomid **1**. Da dessen Enantiomere entweder eine sedierende oder fruchtschädigende Wirkung aufweisen^[2], kam es in den 60er Jahren bei ca. 10.000 Kindern zu Missbildungen, was als Contergan-Skandal in die Geschichte einging.^[3-4] Neben Thalidomid gibt es zahlreiche weitere Beispiele, wie etwa auch den Wirkstoff Ethambutol **2**^[4], dessen (*S,S*)-Enantiomer wirksam als Antibiotikum bei Tuberkulose eingesetzt werden kann.^[5] Der Einsatz des entsprechenden (*R,R*)-Enantiomers kann dagegen im schlimmsten Fall zu Erblindung führen (Abbildung 1-1).^[6]

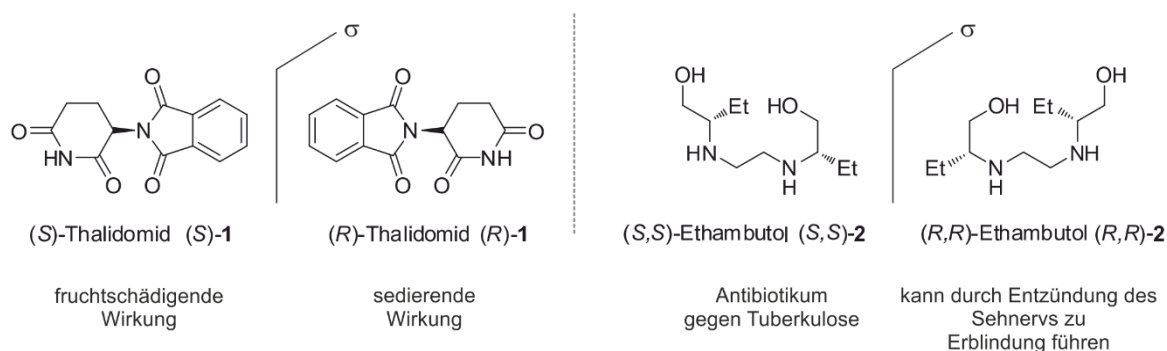


Abbildung 1-1: Darstellung der enantiomeren Verbindungen des Thalidomids **1** und Ethambutol **2**.

Als Folge der eventuell unterschiedlichen Wirkweisen entsprechender Enantiomere veröffentlichte die FDA (U.S. Food and Drug Administration) 1992 Richtlinien zur „Entwicklung neuer stereoisomerer Arzneistoffe“ mit der Empfehlung zur enantiomerenreinen Herstellung chiraler Wirkstoffe. Danach ist für eine konforme Zulassung eine vollständige Dokumentation der pharmakologischen und –kinetischen Eigenschaften der jeweils reinen enantiomeren Verbindungen unerlässlich.^[7-8] Diese Entwicklung hat dazu geführt, dass der prozentuale Anteil enantiomerenreiner Wirkstoffe gegenüber Racematen bei Neuzulassungen seit den 90er Jahren stark zugenommen hat.

So lag der Anteil der, bei der FDA neu zugelassenen, enantiomerenreinen Wirkstoffe in den Jahren 1983-2002 noch bei 44%,^[9] im Jahr 2010^[10] bei ca. 60% und im Jahr 2015 bei über 90%.^[11] Bei einem weltweiten Umsatz von 768 Mrd. Dollar im Jahr 2016 im Bereich Arzneistoffe und einem prognostizierten Anstieg auf 1.06 Bio. Dollar bis 2022 wird die wirtschaftliche Bedeutung für Entwicklungen auf dem Feld der asymmetrischen Synthese deutlich.^[12]

Prinzipiell gibt es drei methodische Ansätze zur Darstellung enantiomerenreiner Verbindungen (Abbildung 1-2).^[1] Als erste Methode ist die sogenannte Racematspaltung zu nennen. Nach der Synthese eines racemischen Enantiomergemischs kann dieses mittels chemischer, enzymatischer oder physikalischer Spaltung in die jeweiligen Enantiomere aufgetrennt werden. Falls jedoch nur eines der beiden Enantiomere benötigt wird, birgt diese Methode allerdings den Nachteil, dass die Ausbeute des Produkts auf 50% limitiert ist, was unter ökologischen und ökonomischen Gesichtspunkten problematisch ist. In Einzelfällen lässt sich dies jedoch mittels Stereoinversion oder dynamisch-kinetischer Racematspaltung umgehen, wobei sich die Ausbeute auf bis zu 100% erhöhen lässt.^[13]

Eine weitere Möglichkeit besteht in der Verwendung natürlich vorkommender, enantiomerenreiner Ausgangsverbindungen wie beispielsweise Aminosäuren oder Zuckern (*ex-chiral-pool*-Synthesen).^[14] Die eingeschränkte Verfügbarkeit und Diversität dieser Verbindungen kann jedoch dazu führen, dass die synthetische Realisierung eines Strukturziels nur über eine Vielzahl zusätzlicher Syntheseschritte möglich ist. Außerdem ist in der Regel nur ein Enantiomer verfügbar.

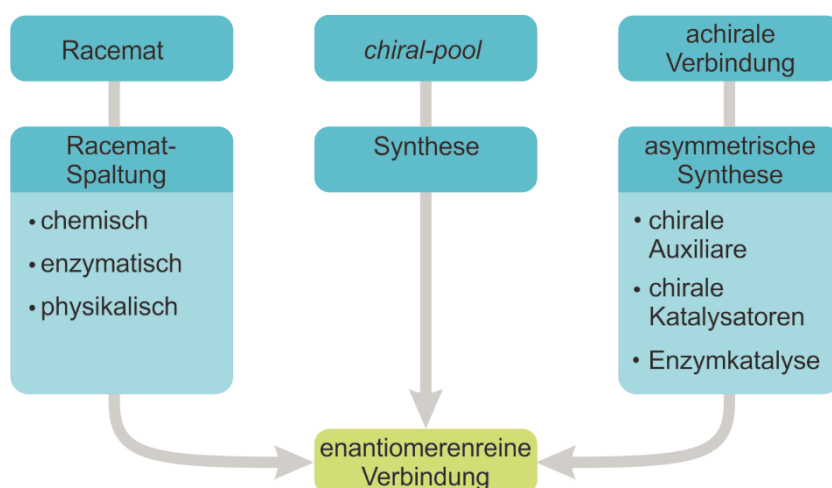


Abbildung 1-2: Methoden zur Darstellung enantiomerenreiner Verbindungen.^[1]

Die dritte Variante ist die Verwendung chiraler Auxiliare oder Katalysatoren (Enzyme oder synthetische Katalysatoren) als Chiralitätsüberträger.

Chirale Auxiliare werden kovalent an das Substrat gebunden und müssen daher stöchiometrisch eingesetzt werden, was besonders unter großtechnischen Aspekten ökonomisch nicht sinnvoll ist. Katalysatoren dagegen werden nur temporär an das Substrat gebunden und können daher substöchiometrisch eingesetzt werden. Dabei wird die chirale Information über einen diastereomorphen Übergangszustand auf die achiralen Ausgangsverbindungen übertragen. Enzymatische Katalysatoren, welche auf Proteinen mit katalytisch aktiven Zentren beruhen, binden nur sehr substratspezifisch und haben daher nur einen eingeschränkten Einsatzbereich. Des Weiteren wird durch ein bestimmtes Enzym häufig nur eines der beiden Enantiomere gebildet.^[15-16] Dies macht synthetische Katalysatoren zu einer effizienten Alternative, da diese sowohl aus (atom-)ökonomischer Sicht, als auch durch eine hohe Variabilität und Anwendungsvielfalt mittels gezieltem Strukturdesign überzeugen können. Darüber hinaus sind in der Regel beide enantiomeren Formen des Katalysators darstellbar und eröffnen so die Möglichkeit, die Bildung des gewünschten Enantiomers des Produkts zielgerichtet zu katalysieren.

Die asymmetrische Katalyse lässt sich in die drei Kategorien der Bio-, Metall- und Organokatalyse unterteilen.^[17] Bis Ende der 1990er Jahre standen dabei hauptsächlich niedermolekulare Übergangsmetallkomplexe als Katalysatoren im Fokus, welche sich durch ihre hohe Variabilität auszeichnen. Durch gezieltes Ligandendesign und die Variation des eingesetzten Metalls ist eine Vielzahl passender Katalysatorsysteme zugänglich.^[18] Die in den Folgejahren an Bedeutung gewinnende Organokatalyse bezeichnet dagegen die Verwendung kleiner, organischer Moleküle als Katalysatoren, die ein geringeres Molekulargewicht als Enzyme haben und frei von anorganischen Elementen sind.^[19] Organokatalysatoren haben gegenüber Metallkatalysatoren den Vorteil, dass sie eine geringere Toxizität aufweisen, preiswerter und in der Regel wasser- und sauerstoffstabil sind.^[20] Außerdem lassen sie sich leichter vom Reaktionsgemisch abtrennen, wodurch eine mögliche Verunreinigung der Produkte durch Metallionen ausgeschlossen ist. Dieser Aspekt ist speziell bei der Synthese pharmazeutischer Wirkstoffe von Bedeutung. Auch Organokatalysatoren können durch entsprechende Funktionalisierung leicht den entsprechenden Reaktionssystemen angepasst werden.

Weiterhin können Katalysatoren auch bezüglich der Phase in denen diese vorliegen unterschieden werden. Bei der heterogenen Katalyse liegt der Katalysator in der Regel in Festphase vor während Reaktand und Produkt flüssig oder gasförmig sind. Heterogene Katalysatoren könnten daher leicht, rückstandslos zurückgewonnen und wiederverwendet werden.^[21-22] Bei homogenen Katalysatoren wie es üblicherweise Organo- und Organometall-Katalysatoren sind, liegen diese meist gelöst in derselben Phase wie die Reaktanden vor.

Diese Katalysatoren zeichnen sich durch die Möglichkeit eines gezielten Strukturdesigns und damit einhergehend hohen Aktivitäten und Selektivitäten aus.^[21-22] Die Klasse der Polymerkatalysatoren, welche auf spezifisch synthetisierten, katalytisch aktiven Monomeren basiert, vereint die Vorteile der guten Abtrennbarkeit mit der Möglichkeit rationalen Strukturdesigns. Die entsprechenden Polymere können hierbei durch einfaches Ausfällen oder durch Ultrazentrifugation reisoliert werden. Seit Ende der 1990er Jahre beschäftigt sich die Arbeitsgruppe von REGGELIN mit dem Ansatz, synthetische, helikal-chirale Polymere als asymmetrische Organometall- oder Organokatalysatoren zu verwenden, und hat auf diesem Gebiet bereits Pionierarbeit geleistet.^[23-25] Die asymmetrische Induktion beruht hierbei im Idealfall allein auf der Anwesenheit der chiralen Mikroumgebung.

Da Thioharnstoffe und Squaramide auf Grund ihrer hervorragenden katalytischen Eigenschaften als H-Brücken-Donatoren derzeit im Zentrum aktueller Forschung auf dem Gebiet der asymmetrischen Organokatalyse liegen, sollten in der vorliegenden Arbeit bislang literaturunbekannte Thioharnstoff- und Squaramid-Katalysatoren auf Basis helikal-chiraler Polyisocyanide hergestellt werden.

2 Stand der Forschung

Da im Rahmen dieser Arbeit polymere Organokatalysatoren hergestellt werden sollten, wird in den nächsten Kapiteln zunächst auf die allgemeinen Grundlagen von Organokatalysatoren mit Fokus auf die Gruppe der Thioharnstoff- und Squaramid-basierten Organokatalysatoren eingegangen. Außerdem werden die verschiedenen Klassen helikal-chiraler Polymere insbesondere Polyisocyanide näher betrachtet und deren bisherige Anwendungen im Bereich der asymmetrischen Organokatalyse vorgestellt.

2.1 Historie der Organokatalyse

Die folgende Abbildung zeigt die zeitliche Entwicklung der Organokatalyse vom Jahr 1910 bis zum Jahr 2010.^[26]

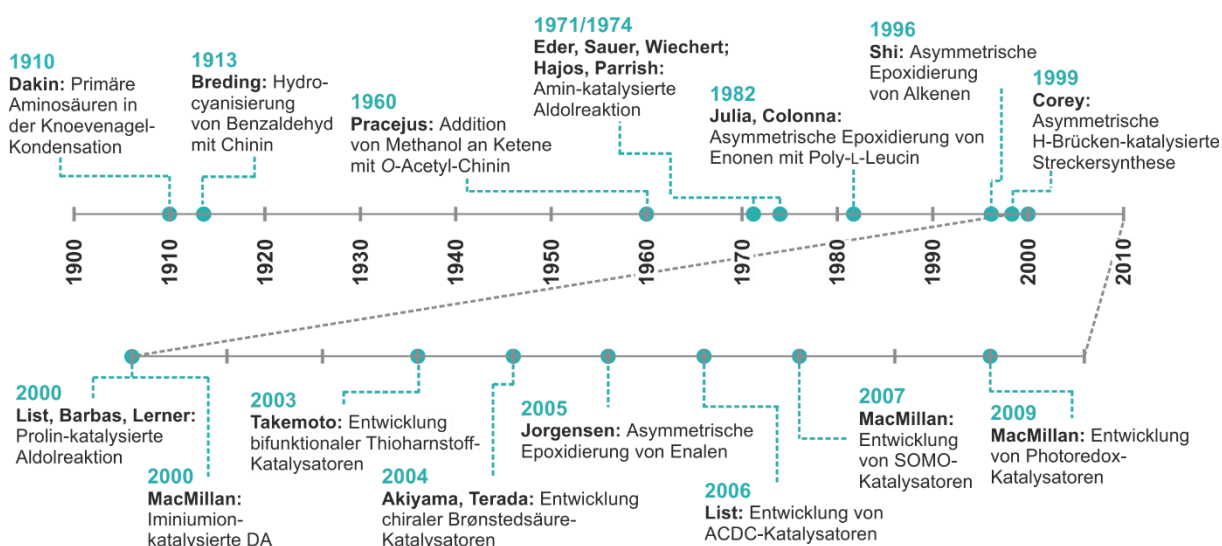
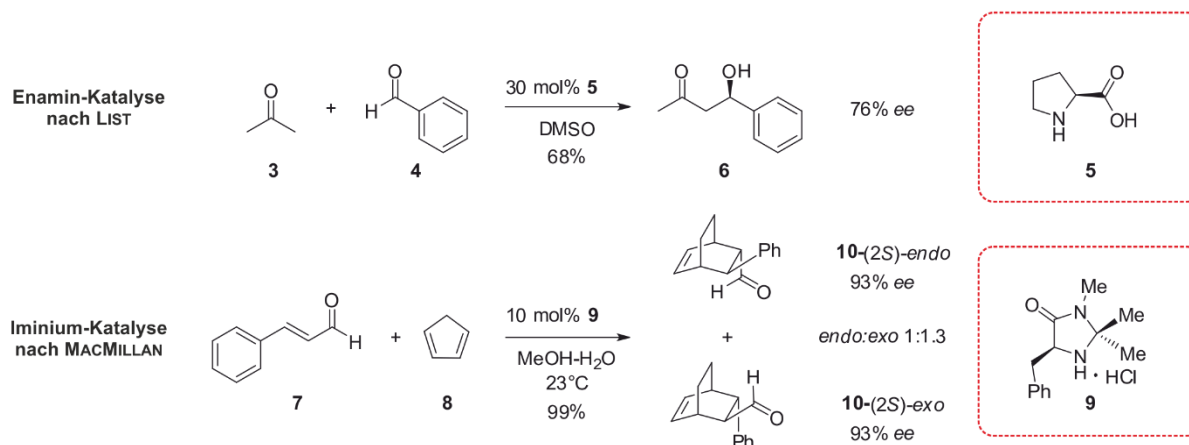


Abbildung 2-1: Darstellung der zeitlichen Entwicklung der Organokatalyse mit relevanten Veröffentlichungen.^[27-43] Abbildung in Anlehnung an die Literatur.^[26]

Eine der ersten Veröffentlichungen auf dem Gebiet der asymmetrischen Organokatalyse stammt von BREDIG aus dem Jahr 1913 über die Chinin-katalysierte Hydrocyanierung von Benzaldehyd mit HCN.^[28] Anfang der 1970er folgten vereinzelt weitere Publikationen, wie die von WIECHERT^[30] sowie von HAJOS und PARRISH^[31], welche erstmals über die L-Prolin-katalysierte Aldolreaktion berichteten. Wie einleitend bereits angedeutet erschienen ab Ende der 1990er Jahre vermehrt Publikationen zu diesem Thema wie die von SHI^[33], DENMARK^[44] und YANG^[45] über die asymmetrische Epoxidierung von Alkenen, sowie kurz darauf

von JACOBSEN^[46] und COREY^[34] über die Wasserstoffbrückenkatalysierte asymmetrische Strecker-Synthese. Der große Durchbruch auf dem Gebiet der Organokatalyse erfolgte jedoch erst im Jahre 2000 mit den zeitgleich erschienenen Publikationen von LIST^[36] über die Prolin-katalysierte Aldolreaktion und MACMILLAN^[35] über die erste Amin-katalysierte Diels-Alder-Reaktion (Schema 2-1).



Schema 2-1: Beispiele für die Enamin-Katalyse nach LIST^[36] (oben) und der Iminium-Katalyse nach MACMILLAN^[35] (unten).

Ab diesem Zeitpunkt wurden in immer kürzeren Abständen neue Organokatalysatoren entwickelt.

2.2 Grundlagen der Organokatalyse

Die meisten Organokatalysatoren lassen sich nach LIST in vier verschiedene Klassen einteilen. Zum einen in die Klassen der als Lewis-Basen oder Lewis-Säuren wirkenden Katalysatoren und zum anderen in die Klassen der als Brønsted-Basen oder Brønsted-Säure wirkenden Katalysatoren.^[47] In Abbildung 2-2 sind die verallgemeinerten Katalysezyklen mit jeweils einem charakteristischen Katalysatorbeispiel der entsprechenden Klasse dargestellt. Im Falle der Lewis-Basen katalysierten Reaktion wird das Substrat (S) zunächst durch nukleophile Addition des Katalysators (B) aktiviert (B^+-S^-) und es kommt zur Reaktion. Der dabei entstehende Produkt-Katalysator-Komplex (B^+-P^-) wird gespalten, sodass das Produkt (P) isoliert werden kann und der Katalysator für einen weiteren Zyklus zur Verfügung steht. Analog hierzu werden durch lewis-saure Katalysatoren nukleophile Substrate aktiviert. Brønsted-Basen bzw. Brønsted-Säure katalysierte Reaktionen werden dementsprechend durch partielle Deprotonierung oder Protonierung initiiert.^[47]

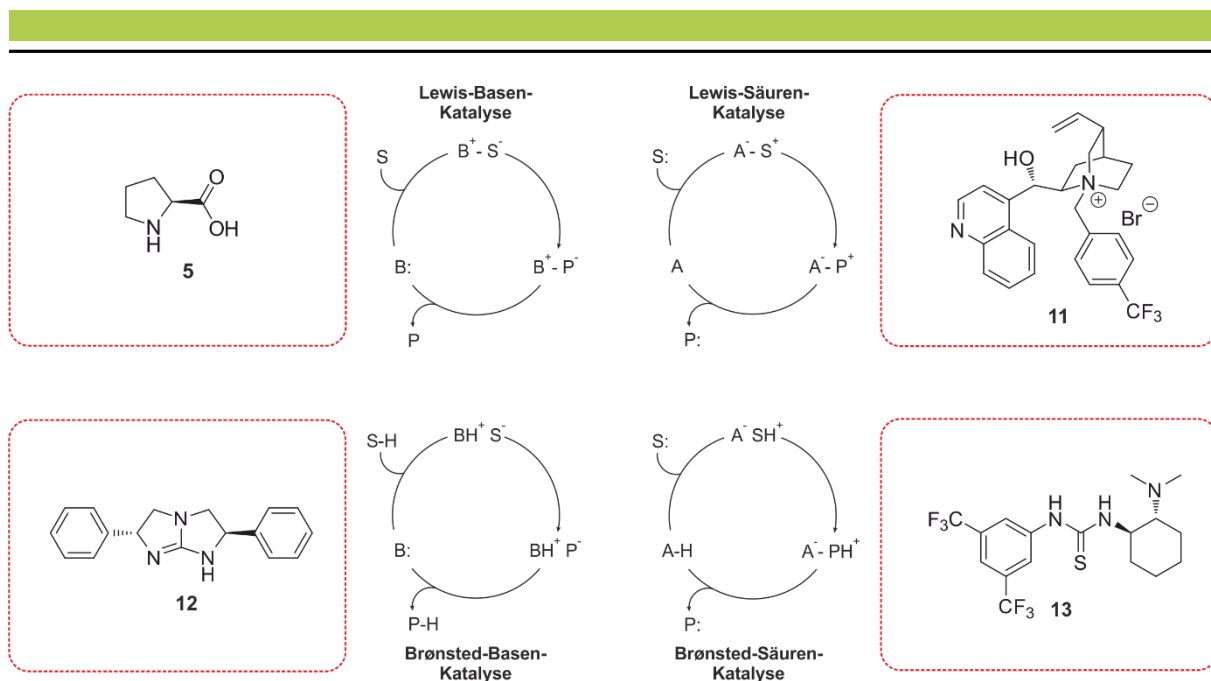


Abbildung 2-2: Schematische Abbildung der vereinfachten Katalysezyklen in den vier Klassen der Lewis-Base-, Lewis-Säure-, Brønsted-Base und Brønsted-Säure-Katalyse mit repräsentativen Beispielen für Katalysatoren. (S: Substrat, B: Base, P: Produkt, A: Säure). (Abbildung in Anlehnung an Literatur.^[47])

Lewis-basische Katalysen verlaufen über reaktive Zwischenstufen wie beispielsweise Enamine, Iminiumionen oder Ammoniumenolate. L-Prolin **5** ist ein bekanntes Beispiel im Bereich der Enamin-Katalyse, welche für intermolekulare Aldolreaktionen,^[31, 36, 48] Mannich-Reaktionen^[49-51] oder Michael-Additionen^[52] verwendet wird. Als weiteres Beispiel ist die Imidazolidinon-katalysierte Diels-Alder-Reaktion^[35, 53], die über ein Iminiumion als Zwischenstufe verläuft zu nennen.^[47, 54]

Einen wichtigen Vertreter der Klasse der Lewis-Säure-Katalysatoren stellt das *N*-Benzyl-Cinchoniniumsalz **11** dar, welches als Phasentransferkatalysator für die asymmetrische Alkylierung eingesetzt wird.^[55-56] Das chirale Guanidin **12** wurde als geeigneter Brønsted-basischer Katalysator in der Streckersynthese beschrieben.^[34, 57]

Ein prominentes Beispiel für Brønsted-saure Katalysatoren ist der Thioharnstoff **13**, welcher durch H-Brücken-Aktivierung bei Aza-Henry^[58] und Michael-Additionen^[59] verwendet wird. Da Thioharnstoffe Gegenstand dieser Arbeit sind, werden deren Eigenschaften im folgenden Kapitel näher beschrieben. Als weiteres Beispiel konnten BINOL-Derivate erfolgreich in der enantioselektiven Morita-Baylis-Hillman-Reaktion eingesetzt werden.^[60]

2.3 H-Brücken-Aktivierung durch Thioharnstoffe und Squaramide

Obwohl Thioharnstoffe und Squaramide häufig der Klasse der Brønsted-Säure-Katalysatoren zugeordnet werden, sollten sie genaugenommen als H-Brücken-donierende Katalysatoren verstanden werden. Bei diesen bleiben die Protonen im katalytischen Übergangszustand stets kovalent an den Katalysator gebunden, bei Brønsted-sauren Katalysatoren dagegen können sie vollständig abstrahiert werden (Abbildung 2-3).^[26]

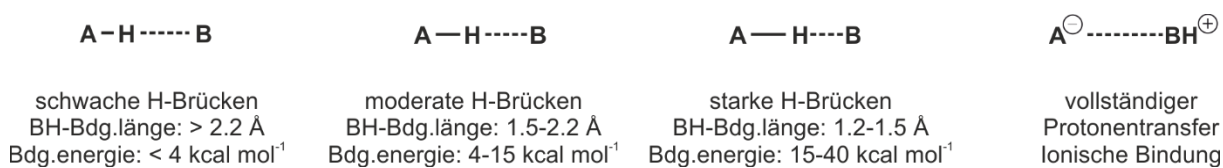


Abbildung 2-3: Darstellung des Übergangs von Wasserstoffbrücken zu Brønsted-Säuren.^[26]

Wenngleich die erste Publikation über die Anwendung eines asymmetrischen Squaramidkatalysators im Jahre 2005^[61] erst knapp sieben Jahre nach der ersten Veröffentlichung über chirale Thioharnstoff-Katalysatoren^[46] erschienen ist, hat die Bedeutung beider Katalysatorsysteme ähnlich rasant zugenommen. Beide Katalysatorklassen verfügen über die Fähigkeit Wasserstoffbrücken auszubilden und zeigen das Phänomen der molekularen Erkennung, wie es beispielsweise sonst zwischen Substraten und Enzymen bekannt ist. Die anionische Erkennung von Carbonsäuren, Sulfonsäuren, Nitraten oder Halogeniden ist dabei von zentraler Bedeutung.^[62]

Die katalytische Aktivität von Harnstoffen, den Oxo-Analoga der Thioharnstoffe, wurde bereits in den 90er Jahren von CURRAN bei der diastereoselektiven Allylierung von α -Bromsulfoxiden mit Allyltributylstannanen erkannt (Abbildung 2-4).^[63] Basierend auf den Erkenntnissen von CURRAN entwickelte die Gruppe von SCHREINER 2001 eine Vielzahl neuer achiraler Thioharnstoffkatalysatoren für die Verwendung in Diels-Alder-Reaktionen, wobei sich der Thioharnstoff **15** mit zwei 3,5-Bis(trifluormethyl)-substituierten Aromaten als Substituenten als der effizienteste herausstellte.^[64-65] Die verbesserte Fähigkeit von Thioharnstoffen gegenüber Harnstoffen als H-Brücken-Donatoren zu agieren, beruht vor allem auf einer gesteigerten Acidität^[66] und einer weniger präferierten Selbstaggregation der Thioharnstoff-Moleküle untereinander.^[64] JACOBSEN zeigte bereits 1998 die Anwendung chiraler Thioharnstoffderivate wie **16** in der asymmetrischen Streckerreaktion.^[46] Eine Revolution auf dem Gebiet der asymmetrischen Katalyse mit Thioharnstoffen erfolgte 2003 durch TAKEMOTO, der als erster die Idee der bifunktionalen Thioharnstoffe wie z.B. **13** entwickelte.^[37]

Bei bifunktionalen Katalysatoren weisen diese neben dem H-Brücken-Akzeptor-Motiv des Thioharnstoffes eine über ein chirales Element verbundene basische Einheit auf, welche zusätzlich aktivierend wirken kann.^[67]

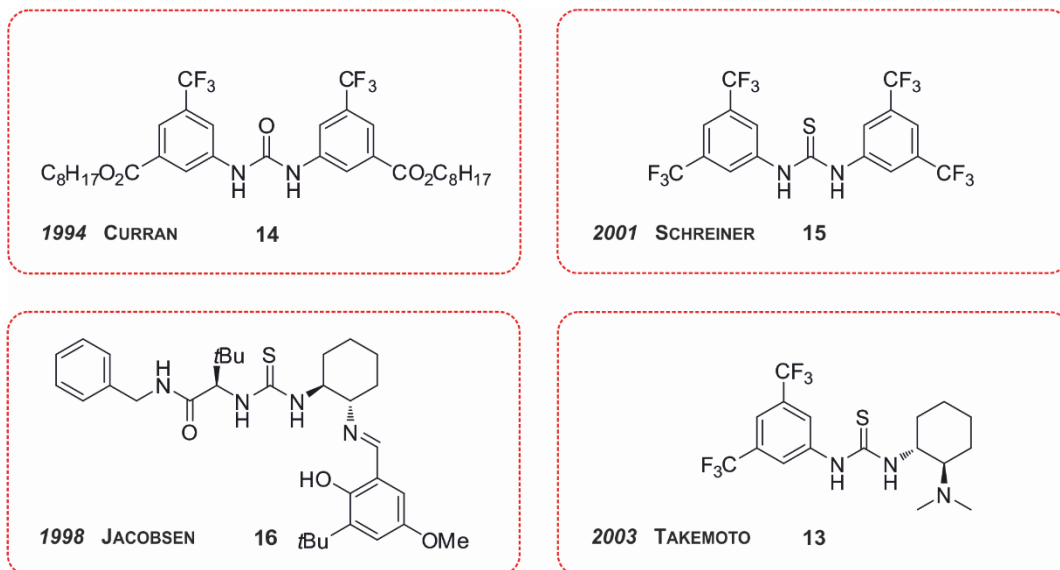


Abbildung 2-4: Relevante Entwicklungen bei Harnstoff- und Thioharnstoffderivaten als Katalysatoren.^[37, 46, 63-65]

2005 wurde von XIE die erste Katalyse mittels Squaramiden beschrieben. Dabei kamen monofunktionale, Campher-funktionalisierte Squaramide **17** für die asymmetrische Reduktion von prochiralen Ketonen mittels Boranen zum Einsatz.^[61] 2008 stellte dann RAWAL den ersten bifunktionalen Squaramidkatalysator **18** vor, seit dem die Entwicklung dieser Systeme stets weiter an Bedeutung gewinnt (Abbildung 2-5).^[68]

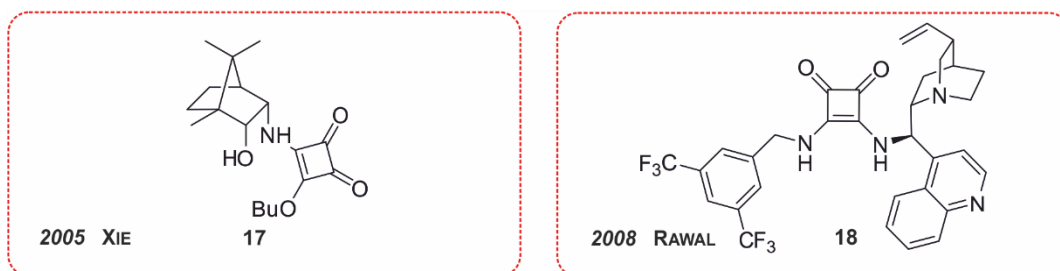


Abbildung 2-5: Relevante Entwicklungen bei Squaramiden als Katalysatoren.^[61, 68]

Obwohl beide Klassen hohe Analogien, vor allem in ihrer Wirkweise als duale Wasserstoffbrücken-Donatoren aufweisen (Abbildung 2-6), unterscheiden sie sich natürlich auch in einigen Punkten, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll.^[62] Squaramide weisen dabei in der Regel die bessere Katalysator-Performance auf.

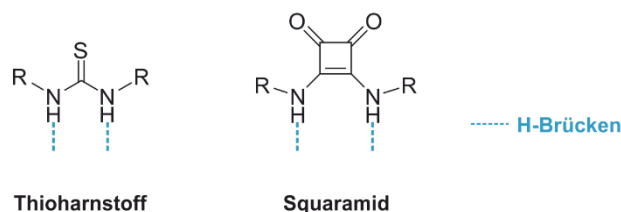


Abbildung 2-6: Darstellung des Thioharnstoff- bzw. Squaramid-Grundmotivs mit möglichen H-Brücken-donierenden Stellen.

Wie in Abbildung 2-6 ersichtlich, können Thioharnstoffe an zwei Positionen als H-Brücken-Donatoren wirken. Squaramide sind darüber hinaus in der Lage über die beiden Carbonylgruppen als H-Brücken-Akzeptoren und so als kationische Erkennungsstellen zu wirken (Abbildung 2-7).^[69-70] Auf Grund des Gleichgewichts zwischen den *anti/anti* und *syn/syn*-Konformeren des Squaramids können diese bifunktional auch an zwei verschiedene Moleküle binden (Abbildung 2-7 links) oder aber nur an ein einziges Molekül, welches selbst wiederum H-Brücken-Akzeptor- bzw. Donoreigenschaften aufweisen muss (Abbildung 2-7 rechts). Dieser ambivalente Wasserstoffbrücken-Charakter kann bei Squaramiden aber auch verstärkt zu Selbstaggregation führen.^[62, 70-71]

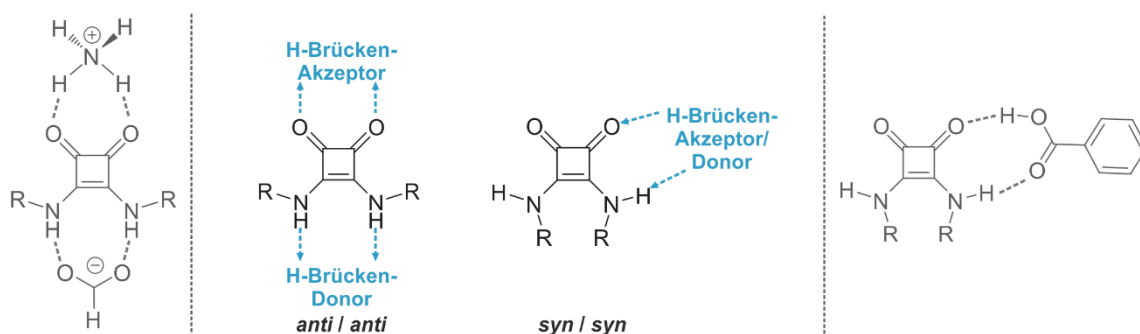


Abbildung 2-7: Darstellung des ambivalenten H-Brücken-Charakters von *anti/anti* bzw. *syn/syn* Squaramiden an zwei verschiedenen bindenden Molekülen (links) und an einem bindenden Molekül (rechts).^[69-70]

Während es sich bei Thioharnstoffen um normale Thioamide handelt, sind Squaramide als vinyloge Amide aufzufassen, was an Hand der Grenzstrukturen in Abbildung 2-8 ersichtlich wird. Die Delokalisierung des freien Elektronenpaars des Stickstoffs schränkt dabei außerdem die Rotation um die C-N-Achse ein, sodass es sich sowohl bei Thioharnstoffen als auch bei Squaramiden um rigide Struktur motive handelt. Die erweiterte Delokalisierung entlang des gesamten aromatischen Systems des Squaramids (Hückel-Theorie) führt zu einer noch stärker ausgeprägten Rigidität, wobei die Carbonyl- und Aminogruppen annähernd coplanar zueinander stehen.^[62] Die sukzessive Erhöhung der Aromatizität durch anionische und/oder kationische H-Brücken-Wechselwirkungen ist ein Grund für das ausgeprägte Potential von Squaramiden als H-Brücken-Donoren zu fungieren.^[69]

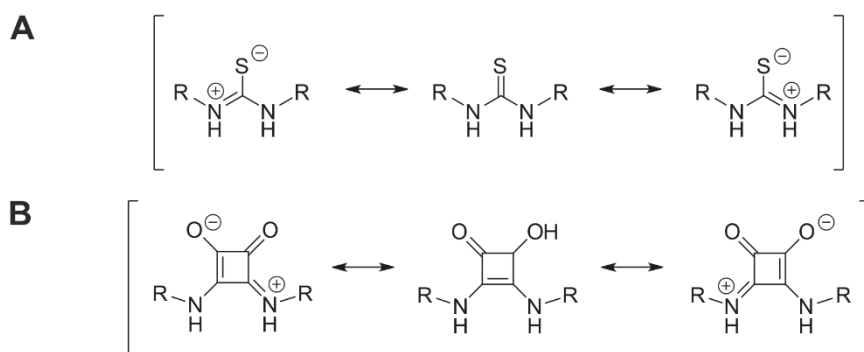


Abbildung 2-8: Grenzstrukturen von Thioharnstoffen (A) und Squaramiden (B).^[62]

Die Berechnungen der Protonen-Abstände von *N,N*-Dimethylthioharnstoff **19** und *N,N*-Dimethylsquaramid **20** ergaben einen Abstand von 2.18 Å bzw. 2.72 Å, wodurch es zu unterschiedlichen Bindungseigenschaften zwischen Katalysator und Substrat kommen kann. Außerdem ist eine ausgeprägtere konvergente Ausrichtung der N-H-Bindungen beim Squaramid zu beobachten. (Abbildung 2-9).^[68, 72]

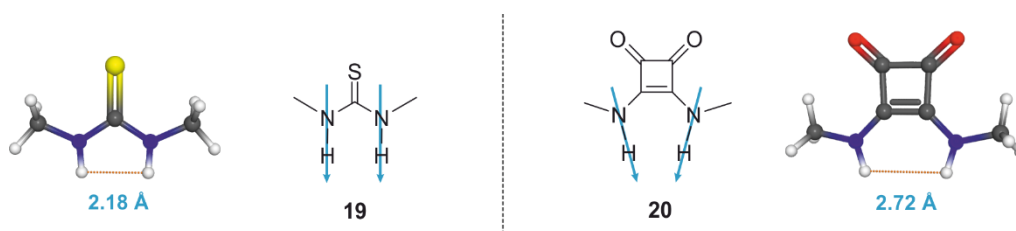


Abbildung 2-9: Darstellung der Protonenabstände in *N,N*-Dimethylthioharnstoff **19** (links) und *N,N*-Dimethylsquaramid **20** (rechts) sowie der stärkeren konvergenten Neigung der N-H-Bindungen in Squaramiden.^[68] Struktur berechnet (B3CYP/6-311+G(d,P))^[72]

Ein entscheidender Faktor, der die bessere Performance von Squaramiden gegenüber Thioharnstoffen erklärt, sind deren deutlich niedrigere pK_a -Werte. Die Einführung elektronenziehender Gruppen wie zum Beispiel CF_3 -Gruppen können die Azidität dabei zusätzlich merklich heraufsetzen. Abbildung 2-10 stellt die pK_a -Werte bekannter, erfolgreich in asymmetrischen Katalysen eingesetzter Vertreter der Thioharnstoffe und Squaramide gegenüber.^[73-76] Dabei ist zu beobachten, dass die pK_a -Werte von Squaramide in der Regel teils drastisch niedrigere pK_a -Werte als die entsprechenden Thioharnstoffanaloga aufweisen.^[73]

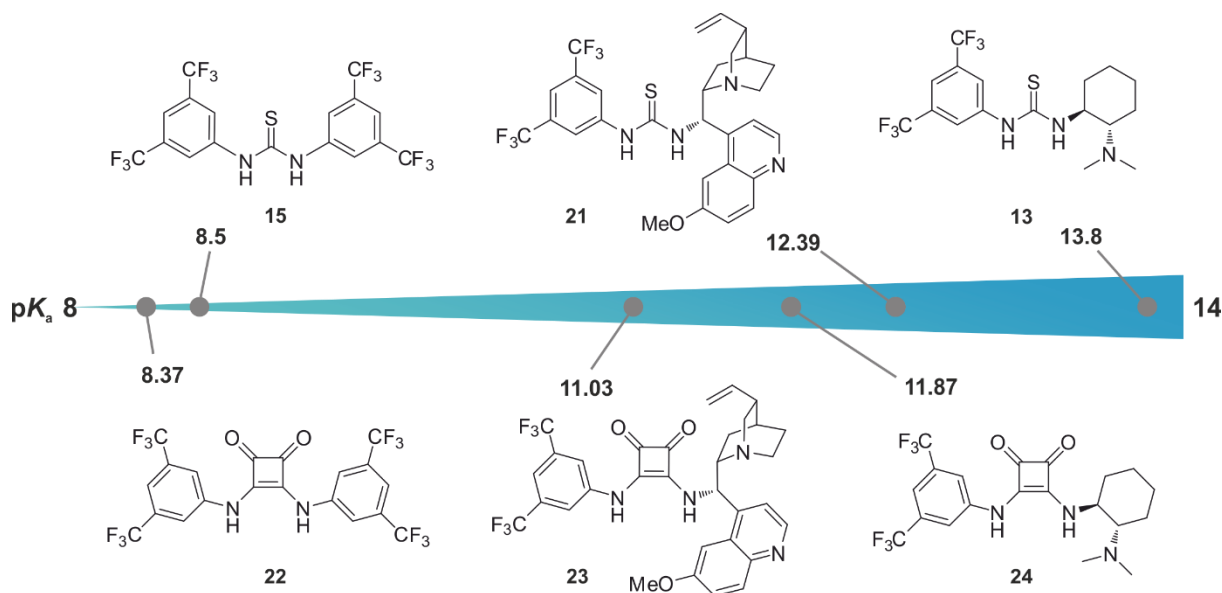


Abbildung 2-10: Gegenüberstellung der pK_a -Werte verschiedener Thioharnstoff- und Squaramid-derivate in DMSO.^[73, 75-76]

Auf Basis experimenteller und theoretischer Untersuchungen wurden verschiedene Mechanismen für die katalytische Aktivierung durch bifunktionale Thioharnstoffe von den Gruppen von TAKEMOTO^[77], PÁPAI^[78] und WANG^[79] postuliert. Alle drei Mechanismen basieren dabei auf der simultanen Aktivierung von Nukleophil und Elektrophil über H-Brücken, unterscheiden sich aber in der Position der ausgebildeten H-Brücken, die zur Aktivierung der Reaktion beitragen.^[80] (Abbildung 2-11)

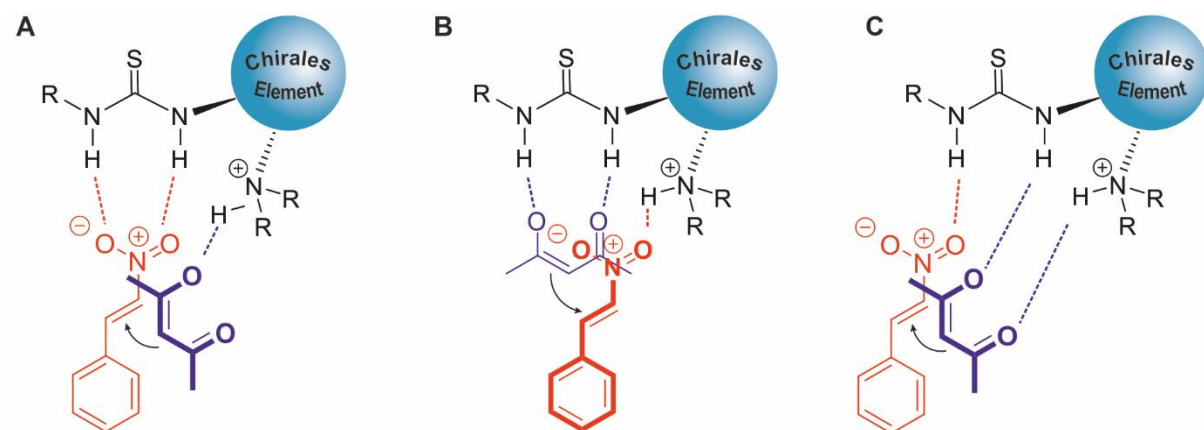


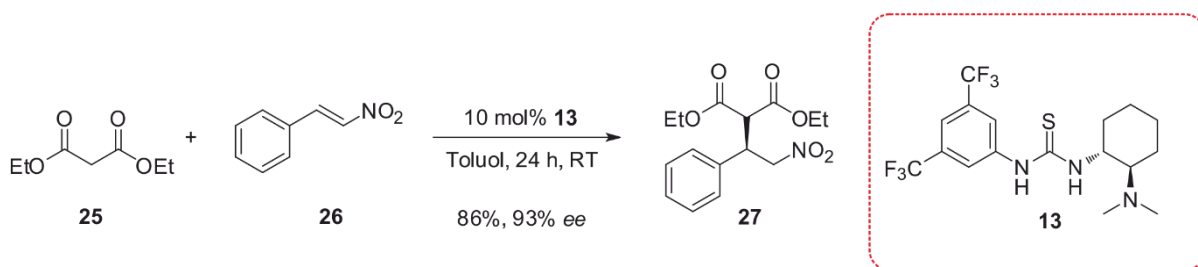
Abbildung 2-11: Schematische Darstellung der drei postulierten Mechanismen nach TAKEMOTO^[77] (A), PÁPAI^[78] (B) und WANG^[79] (C) mit *trans*- β -Nitrostyrol als Elektrophil (rot) und 2,4-Pentandion als Nukleophil (blau).

Da bekannt ist, dass Nitrogruppen über H-Brücken an Thioharnstoffe binden, wird bei TAKEMOTOS Überlegungen das Elektrophil *trans*- β -Nitrostyrol über H-Brücken zum Thioharnstoff und das entsprechende Nukleophil 1,3-Dimethylketon durch H-Brücken zum protonierten basischen Rest aktiviert (A).

Theoretische Studien von PÁPAI zeigten jedoch, dass auch eine umgekehrte Aktivierung von Elektrophil und Nukleophil möglich ist (B). Eine dritte Bindungsvariante wurde von WANG vorgestellt, wobei das Nukleophil sowohl an den Thioharnstoff als auch an die basische Einheit bindet (C).

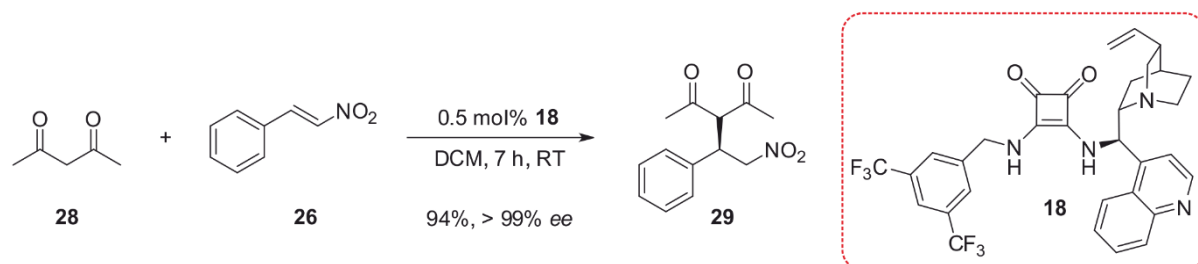
Dieselben Annahmen haben auch für Squaramide Gültigkeit, da diese nach demselben Wirkprinzip reagieren und die Strukturen der verwendeten Katalysatoren meist analog zu denen der bekannten Thioharnstoffe sind.

Sowohl Thioharnstoffe als auch Squaramide konnten bisweilen mit diversen chiralen Gerüsten in einer Vielzahl asymmetrischer Reaktionen wie Aldol-^[81-82], Mannich-^[83-84] und Friedel-Crafts-Reaktionen^[85-86] sowie Morita-Baylis-Hillmann-^[87-89] und verschiedenen Cycloadditionen^[90] angewendet werden. Beide Katalysatorklassen zeichnen sich dabei durch ihre hohe katalytische Wirksamkeit sowie hohe Enantiomerenüberschüsse aus. Dies wird beispielhaft an der Reaktion von Dimethylmalonat **25** mit *trans*-β-Nitrostyrol **26** deutlich, bei der durch Zugabe des von TAKEMOTO entwickelten bifunktionalen Katalysators **13** Enantiomerenüberschüsse von bis zu 93% *ee* erzielt werden können (Schema 2-2).^[37, 59]



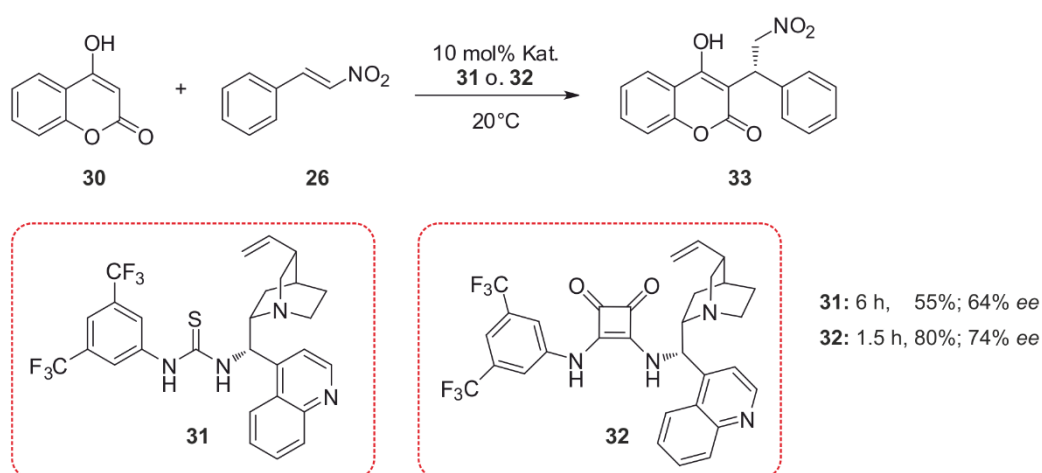
Schema 2-2: Michael-Reaktion von Diethylmalonat **25** mit *trans*-β-Nitrostyrol **26** mit TAKEMOTOS bifunktionalem Thioharnstoff-Katalysator **13**.^[37, 59]

Das Beispiel der Michael-Reaktion von 2,4-Pentandion **28** mit *trans*-β-Nitrostyrol **26** demonstriert die hohe enantiodifferenzierende Wirkung von Squaramiden an Hand des von RAWAL entwickelten, bifunktionalen Katalysators **18**, durch dessen Zugabe über 99% *ee* erzielt werden können (Schema 2-3).^[68]



Schema 2-3: Michael-Reaktion von 2,4-Pentandion **28** mit *trans*-β-Nitrostyrol **26** mit RAWALS bifunktionalem Squaramid-Katalysator **18**.^[68]

Eine direkte Gegenüberstellung der katalytischen Wirksamkeit der beider Systeme unter identischen Reaktionsbedingungen kann jedoch gut an Hand der Michael-Addition von 4-Hydroxycumarin **30** an *trans*- β -Nitrostyrol **26** mit Thioharnstoff **31** bzw. Squaramid **32** als Katalysatoren veranschaulicht werden. Squaramid **32** weist dabei, trotz geringerer Reaktionszeiten einen höheren Umsatz von 80% statt 55% sowie einen höheren Enantiomerenüberschuss von 74% *ee* statt 64% *ee* auf (Schema 2-4).^[91] Dies zeigt eindrücklich die höhere katalytische Aktivität von Squaramiden gegenüber Thioharnstoffen.



Schema 2-4: Michael-Reaktion von 4-Hydroxycumarin **30** mit *trans*- β -Nitrostyrol **26** mit **31** bzw. **32** als Thioharnstoff- bzw. Squaramidkatalysatoren.^[91]

Die Anwendung von Squaramiden wird auf Grund ihrer Fähigkeit zur Selbstaggregation (Vgl. Abbildung 2-7) und einer damit einhergehenden teilweisen geringen Löslichkeit in apolaren Lösemitteln limitiert. Dieser Fakt führte zu der Entwicklung von Thiosquaramiden von RAWAL im Jahr 2017. Da Thioharnstoffe eine höhere Azidität als Harnstoffe aufweisen, ist davon auszugehen, dass auch die Azidität von Thiosquaramiden im Vergleich zu Squaramiden nochmals erhöht wird. Katalysen zeigten, dass durch den Austausch von Sauerstoff zu Schwefel tatsächlich eine weitere Erhöhung der Enantiomerenüberschüsse zu beobachten ist.^[92]

2.4 Polymere Katalysatoren

Neben den verschiedenen Wirkmechanismen können Katalysatoren auch in die Kategorien heterogene und homogene Katalyse unterteilt werden. Bei der heterogenen Katalyse liegt der Katalysator in der Regel in Festphase vor und Reaktand sowie Produkt sind flüssig oder gasförmig.

Klassischerweise handelt es sich bei heterogenen Katalysatoren um anorganische Salze wie zum Beispiel Metalloxide, die einfach und rückstandslos zurückgewonnen und wiederverwendet werden können. Dies macht die heterogene Katalyse nach wie vor, vor allem für die industrielle Anwendung, zur bevorzugten Methode.^[21-22]

Organo- und Organometall-Katalysatoren, können in der Regel in die Kategorie der homogenen Katalyse eingeteilt werden und liegen meist gelöst in derselben Phase wie die Reaktanden vor. Diese Katalysatoren zeichnen sich dabei durch die Möglichkeit eines gezielten Strukturdesigns und damit einhergehend hohen Aktivitäten und Selektivitäten aus. Außerdem ist die Stofftransporthemmung nur gering. Nachteilig ist jedoch, dass die Katalysatoren meist nur unter hohem Aufwand vom Reaktionsmedium getrennt werden können und die Produkte häufig noch mit Katalysatorrückständen oder Metallionen kontaminiert sind.^[21-22] Ein gängiger Ansatz für die Überwindung dieses Problems ist die Immobilisierung homogener Katalysatoren an geeignete Trägermaterialien wie Polymere, um deren Vorteile einer hohen Katalysatorzugänglichkeit und vielseitiges Strukturdesign mit der Recyclebarkeit heterogener Katalysatoren zu vereinen.

Hierbei gibt es zwei Möglichkeiten. Zum einem die Verwendung unlöslicher Trägermaterialien wie z.B. quervernetzte Polystyrolharze und zum anderen die Immobilisierung an lösliche Polymere. Vor allem bei letzterem bleiben die Reaktionsbedingungen klassischer, homogener Katalysatoren weitgehend erhalten, wobei gleichzeitig die gewünschte Katalysatorrückgewinnung durch einfache Polymerfällung, Dialyse oder Ultrazentrifugation realisiert werden kann.^[93-97]

Für die Anbringung katalytischer Zentren an Polymere gibt es verschiedene Varianten (Abbildung 2-12). Ist nur ein katalytisches Zentrum an ein Polymer gebunden, so spricht man von einem sogenannten *single-site*-Katalysator. Dieser ist jedoch nicht besonders effizient, da nur ein katalytisches Zentrum vorhanden ist und eine große Menge des entsprechenden Polymerkatalysators benötigt wird. Daher empfiehlt es sich mehrere katalytische Zentren an ein Polymer zu binden (*multiple-site*-Katalysator). Eine höhere Beladung führt jedoch nicht zwangsläufig zu höheren Umsätzen, denn liegt das Polymer als *random-coil* vor, so kann die Zugänglichkeit der Reaktanden eingeschränkt sein, was wiederum zu längeren Reaktionszeiten und geringeren Ausbeuten führen kann. Des Weiteren ist die Mikroumgebung nicht an jedem katalytischen Zentrum gleich, was außerdem zu geringeren Selektivitäten als bei niedermolekularen Katalysatoren führen kann.^[94] Dieses Problem kann durch den Einsatz stereoregulärer *multiple-site*-Polymere umgangen werden, wobei die höhere Beladungsdichte mit einer einheitlichen Mikroumgebung kombiniert wird.^[23]

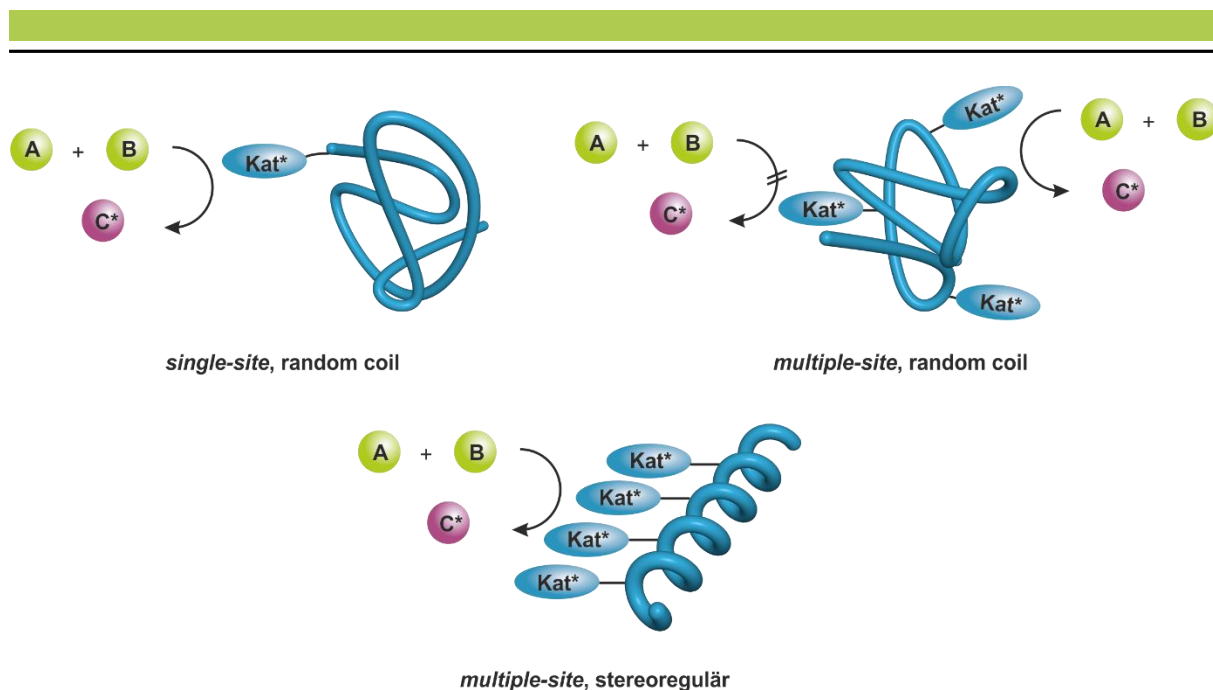


Abbildung 2-12: Schematische Darstellung verschiedener Anbindungsmöglichkeiten von katalytisch aktiven Zentren an lösliche Polymere.

Das von BOLM publizierte Beispiel für einen *multiple-site* Katalysator zeigt, dass obwohl mehrere katalytisch aktive Einheiten an das Polymer poly-**36** gebunden sind, sowohl die Reaktivität als auch die Selektivität im Vergleich zu dem niedermolekularen Katalysator **35** sinkt. Werden im Falle von **35** in 4 Stunden noch 91% des Produktes **34** mit einem Überschuss von 87% *ee* erhalten, liefert der polymere Katalysator poly-**36** in der 12-fachen Zeit nur noch 88% Ausbeute mit einem Überschuss von 73% *ee* (Tabelle 2-1).^[98]

Tabelle 2-1: Niedermolekularer Katalysator **35** und polymerer, *multiple-site* Katalysator poly-**36** in der asymmetrischen Addition von Diethylzink an Benzaldehyd **4**.

4 + Et₂Zn $\xrightarrow[\text{Toluol, 0°C}]{5 \text{ mol\% Kat.}}$ **34**

	Katalysator	Zeit	Ausbeute	<i>ee</i>
#1	35	4 h	91%	87%
#2	poly- 36	48 h	88%	73%

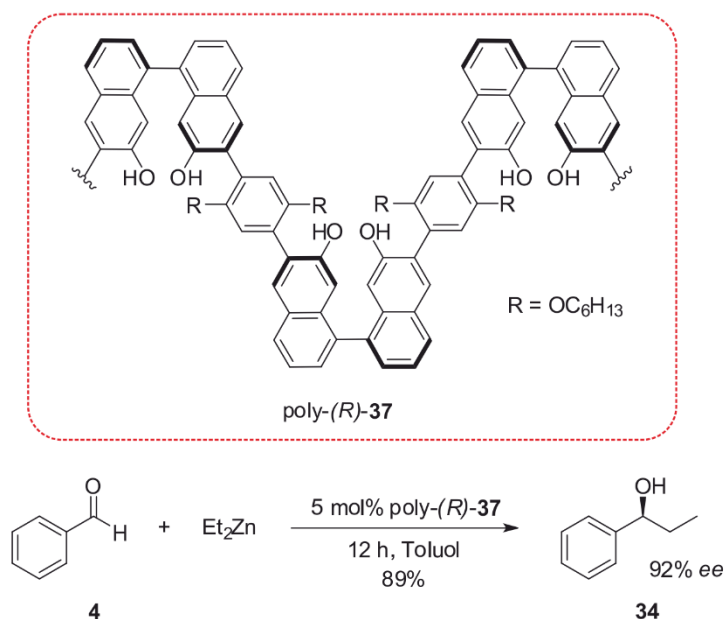
35

poly-**36**

Die niedrigeren Werte für die Ausbeute können durch den sterischen Anspruch des Polymerrückgrates erklärt werden. Die niedrigeren Selektivitäten dagegen lassen sich durch die nicht vorhandene einheitliche Konformation der Mikroumgebung in solchen *random-coil*-Polymeren erklären.

Ein frühes Beispiel für stereoreguläre Polymere mit einheitlicher Mikroumgebung als Katalysatoren lieferte die Arbeitsgruppe um PU in der asymmetrischen Addition von Diethylzink an Benzaldehyd **4** (Schema 2-5).^[99]

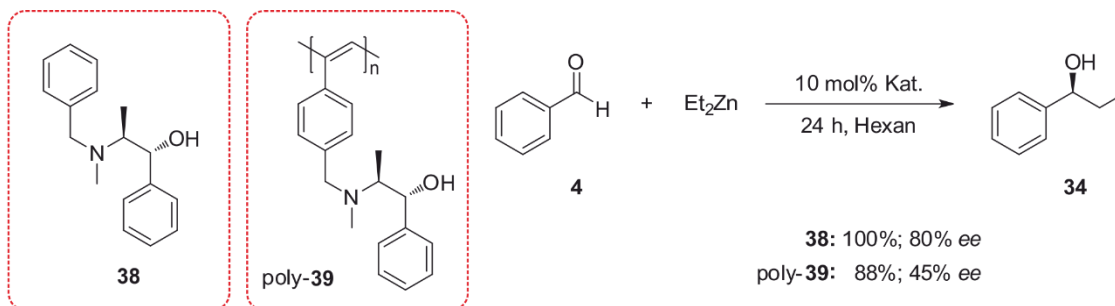
Als Katalysator wurde dazu ein über eine Suzuki-Kupplung hergestelltes, Binaphthol-derivatisiertes Polymer poly-**37** verwendet. In Gegenwart von 5 mol% Katalysator poly-*(R)*-**37** konnten bei guten bis sehr guten Ausbeuten Enantiomerenüberschüsse von bis zu 92% *ee* erzielt werden.^[99]



Schema 2-5: Asymmetrische Addition von Diethylzink an Benzaldehyd **4** in Gegenwart eines stereoregulären Binaphthol-Polymerkatalysators poly-*(R)*-**37** nach PU.^[99]

Im Beispiel von PU besteht das Polymer aus chiralen Monomereinheiten, in dem die axiale Chiralität und die Chiralität der helikalen Überstruktur des Polymers in Konkurrenz zueinander stehen. Die hohen Enantiomerenüberschüsse weisen darauf hin, dass sich die beiden asymmetrisch, induktiven Effekte in diesem Fall ergänzen oder sogar verstärken. Man spricht von einem *matched*-Fall. Kommt es jedoch zu gegensätzlichen Induktionen, liegt ein sogenannter *mismatched*-Fall vor und die Enantioselektivitäten nehmen ab.

Ein Beispiel hierfür stellt das von OKAMOTO publizierte L-(-)-Ephedrin-derivatisierte, helikal-chirale Phenylacetylen poly-**39** dar, welches ebenfalls für die asymmetrische Addition von Diethylzink an Benzaldehyd **4** eingesetzt wurde. Bei gleichen Reaktionsbedingungen können durch Zusatz von poly-**39** allerdings mit 45% *ee* nur fast halb so hohe Enantiomerenüberschüsse wie mit dem niedermolekularen L-(-)-Ephedrin-Derivat **38** mit 80% *ee* erzielt werden (Schema 2-6).^[100]



Schema 2-6: Asymmetrische Addition von Diethylzink an Benzaldehyd **4** in Gegenwart eines helikal-chiralen, L-(-)-Ephedrin-derivatisierten Polyphenylacetylens poly-**39** nach OKAMOTO.^[21]

Die Arbeitsgruppe von M. REGGELIN beschäftigt sich seit Ende der 1990er Jahre mit dem Ansatz, synthetische, helikal-chirale Polymere als Organometall- oder Organokatalysatoren zu verwenden. Die asymmetrische Induktion soll dabei vor allem auf dem Einfluss der chiralen Mikroumgebung des helikalen Polymerrückgrats basieren.^[23-25] Da chirale Monomere die Möglichkeit einer entgegengesetzten Induktion zwischen chiraler Seitenkette und dem chiralen Polymerrückgrat während der asymmetrischen Katalysereaktion kommen kann, kamen bisher vor allem achirale Monomere zum Einsatz. Bisherige Ansätze werden in Kapitel 2.6 im Zusammenhang mit den aktuellen Fortschritten auf diesem Gebiet diskutiert. Zunächst sollen jedoch kurz die verschiedenen Klassen helikal-chiraler Polymere mit besonderem Fokus auf Polyisocyanuraten vorgestellt werden.

2.5 Helikal-chirale Polymere

In der Natur sind helikale Strukturen vor allem in Bio-Makromolekülen wie der DNA und Proteinen zu finden. Die Natur tertiärer Überstrukturen wie α -Helices oder β -Faltblätter spielt in vielen biologischen Prozessen wie in der molekularen Erkennung oder der katalytischen Aktivität von Proteinen eine große Rolle.

Auf Grundlage dieser Erkenntnisse ist die Entwicklung synthetischer Wege zur Herstellung helikal-chiraler Strukturen, welche vielseitig Anwendung finden können von besonderem Interesse. Bereits 1954 konnte NATTA zeigen, dass isotaktische Polypropylene im kristallinen Zustand eine helikale Konformation einnehmen, welche jedoch in Lösung durch die Bildung eines *random-coil*-Polymers aufgehoben wird.^[101-102] 1960 konnten PINO et al. zum ersten Mal das Vorliegen einer helikalen Konformation von Polymeren in Lösung an Hand von Drehwerten bestätigen.^[103] Diese Polymere, basierend auf chiralen α -Olefinen, weisen jedoch nur kurze helikale Segmente entlang des Polymerrückgrats und eine hohe Dynamik in Lösung auf.^[104]

Synthetische, helikal-chirale Polymere, deren optische Aktivität maßgeblich durch die Konformation des Rückgrats bestimmt wird, können in zwei Klassen eingeteilt werden: dynamische Polymere mit einer niedrigen Inversionsbarriere und statische Polymere mit einer hohen Inversionsbarriere. In Abhängigkeit der Struktur der Monomere können Polymere jedoch sehr unterschiedliche Inversionsbarrieren aufweisen. Die Grenzen zwischen den Klassen sind daher fließend (Abbildung 2-13).^[105-106]

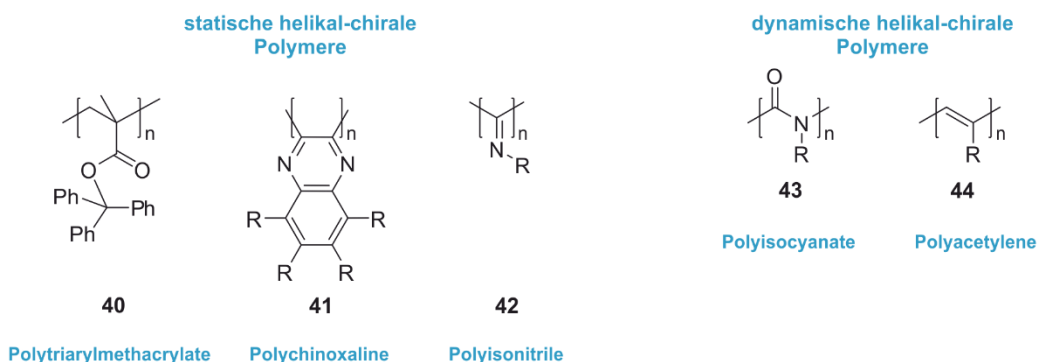


Abbildung 2-13: Vertreter verschiedener Polymerklassen für statisch bzw. dynamisch helikal-chirale Polymere.

Dynamisch helikal-chirale Polymere mit niedriger Inversionsbarriere weisen entlang des Polymerrückgrats Abschnitte von links- und rechtsgängigen Helices auf, welche durch sogenannte Helixumkehrpunkte voneinander getrennt sind. Auf Grund der niedrigen Inversionsbarriere reichen bereits geringe Mengen chiraler Information, beispielsweise in der Seitenkette aus, um eine Vorzugsrichtung zu induzieren. Auch externe Stimuli wie Lösemittel und Temperatur können zu einer Verstärkung der Helikalität unter thermodynamischer Kontrolle führen. Bekannte Vertreter dieser Klasse sind z.B. Polyisocyanate **43**^[107] und Polyacetylene **44**^[105, 108]. Statische Helices dagegen weisen eine rigide Struktur mit hoher Inversionsbarriere auf. Durch Verwendung chiraler Monomere oder Initiatoren können diese unter kinetischer Kontrolle hergestellt werden. Als Vertreter dieser Klasse sind Polytriarylmethacrylate **40**^[108-109], Polychinoxaline **41**^[108, 110] und Polyisonitrile **42** zu nennen.^[105] Die Klasse der Polyisonitrile wird im folgenden Abschnitt näher behandelt, da sie Gegenstand dieser Arbeit sind.

2.5.1 Polyisotrile

Die helikal-chirale Struktur von Polyisotrilen wurde zum ersten Mal von MILLICH et al. postuliert und konnte 1974 von NOLTE et al. durch chirale Trennung der enantiomeren Helices von poly-(*tert*-Butyl)-Isonitril mittels chiraler Säulenchromatographie nachgewiesen werden.^[111] Die helikale Konformation von Polyisotrilen basiert auf einer 4_1 -Helix (4 Wiederholungseinheiten pro Helixwindung)^[112] und ist auf die eingeschränkte Rotation der C-C-Bindung entlang des Polymerrückgrats zurückzuführen. Diese Einschränkung resultiert zum einen aus den von KOLLMAR und HOFFMANN gezeigten repulsiven Kräften zwischen den freien Elektronenpaaren der Stickstoffatome und zum anderen wie von MILLICH gezeigt durch die Abstoßung sterisch anspruchsvoller Reste.^[113-114] Der Effekt sterisch anspruchsvoller Reste ist dabei jedoch von größerer Bedeutung (Abbildung 2-14).^[113] CLERICUZIO et al. konnten zeigen, dass neben der helikalen Konformation eine zweite energetisch günstigere Konformation, die sogenannte *syndio*-Konformation, eingenommen werden kann. Hierbei liegen jeweils zwei benachbarte Iminogruppen des Polymerrückgrats in einer Ebene, wobei die Reste *trans* zueinander stehen. Diese Paare wiederum sind annähernd um einen Diederwinkel von 90° Winkel zum nächsten Paar verdreht. Dieser Effekt ist jedoch hauptsächlich bei Oligomeren zu finden.^[106, 115]

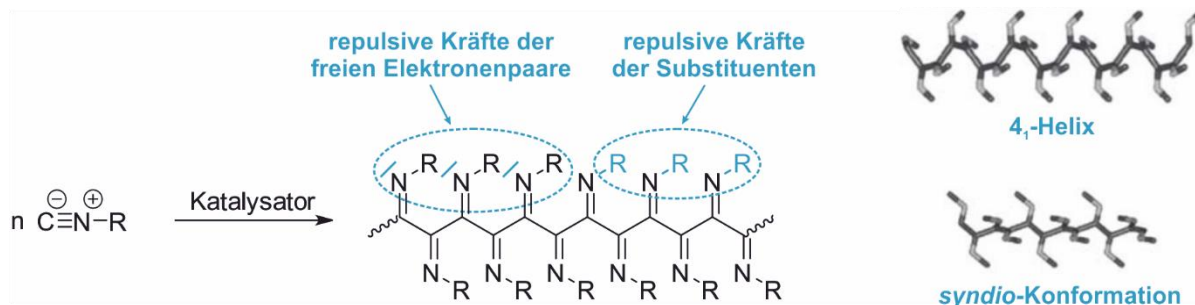


Abbildung 2-14: Darstellung der repulsiven Kräfte durch freie Elektronenpaare am Stickstoff und sterisch anspruchsvolle Reste (R) (links) sowie die Darstellung der helikalen Konformation (rechts oben) und der *syndio*-Konformation (rechts unten) von Polyisotrilen. Abbildung der Konformationen aus der Literatur.^[106]

Ein weiterer Faktor, der die Stabilität der Helices positiv beeinflussen kann, ist die Ausbildung von Wasserstoffbrücken-Bindungen. Polymere wie poly-45, deren Monomere auf Aminosäuren oder Peptiden basieren, werden durch die Ausbildung eines Wasserstoffbrücken-Netzwerkes stabilisiert. Dabei erfolgt die H-Brücken-Bindung jeweils zwischen der *n*-ten und *n*+4-ten Seitenkette des Polymerrückgrats (Abbildung 2-15 A). Die Ausbildung der H-Brücken konnte mittels Einkristall-Röntgenstrukturanalyse des Monomers, sowie IR- und ^1H -NMR-Messungen des Polymers bestimmt werden.

Zudem konnte gezeigt werden, dass Polyisocyanide, welche auf einem Trialaninpeptid basieren und daher zwei Amide in der Seitenkette tragen, zusätzlich β -Faltblatt ähnliche Strukturen entlang der Seitenkette ausbilden (Abbildung 2-15 B).^[116]

Die Fähigkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen führt zu einer besonders ausgeprägten Rigidität der Polymere. YASHIMA et al. gelang es die Persistenzlänge (q), welche die Steifigkeit eines Polymers beschreibt, in Abhängigkeit der vorliegenden Wasserstoffbrücken zu charakterisieren. Dabei zeigte sich, dass im Falle von L-Alanin basiertem poly-46 eine Persistenzlänge von 220 nm erzielt wurde. Dass diese außergewöhnlich stark ausgeprägte Rigidität des Polymers auf die Bildung intramolekularer H-Brücken zurückzuführen ist, kann durch den Austausch der Amid-Funktion durch eine Ester-Funktion in poly-47 belegt werden. Die Abwesenheit von H-Brücken führt hier zu einem dramatischen Einbruch der Persistenzlänge auf nun mehr bloß 30.8 nm (Abbildung 2-15 C).^[117]

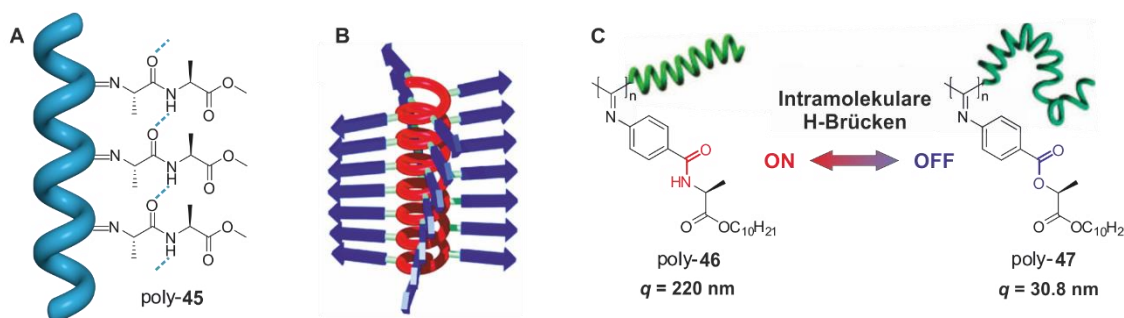


Abbildung 2-15: (A) Schematische Darstellung intramolekularer H-Brücken zwischen der n -ten und $n+4$ -ten Seitenkette von poly-45; (B) Schematische Darstellung der Bildung von β -Faltblatt ähnlichen Strukturen entlang der Seitenketten; (C) Darstellung der Persistenzlänge (q) in Abhängigkeit der Anwesenheit intramolekularer H-Brücken von poly-46 und poly-47. (Abbildungen sind der Literatur entnommen.^[116-117])

Die Bildung einer Helix kann mit Hilfe von Circular Dichroismus (CD) bestätigt werden. Hierbei ist der Cotton-Effekt, der im Bereich von 240-400 nm liegt, auf den n - π^* -Übergang der Imino-Chromophore entlang der Polymerkette zurückzuführen.^[114, 118] Dabei weisen Helices mit entgegengesetztem Drehsinn CD-Spektren auf, die sich in ihrem Vorzeichen unterscheiden.

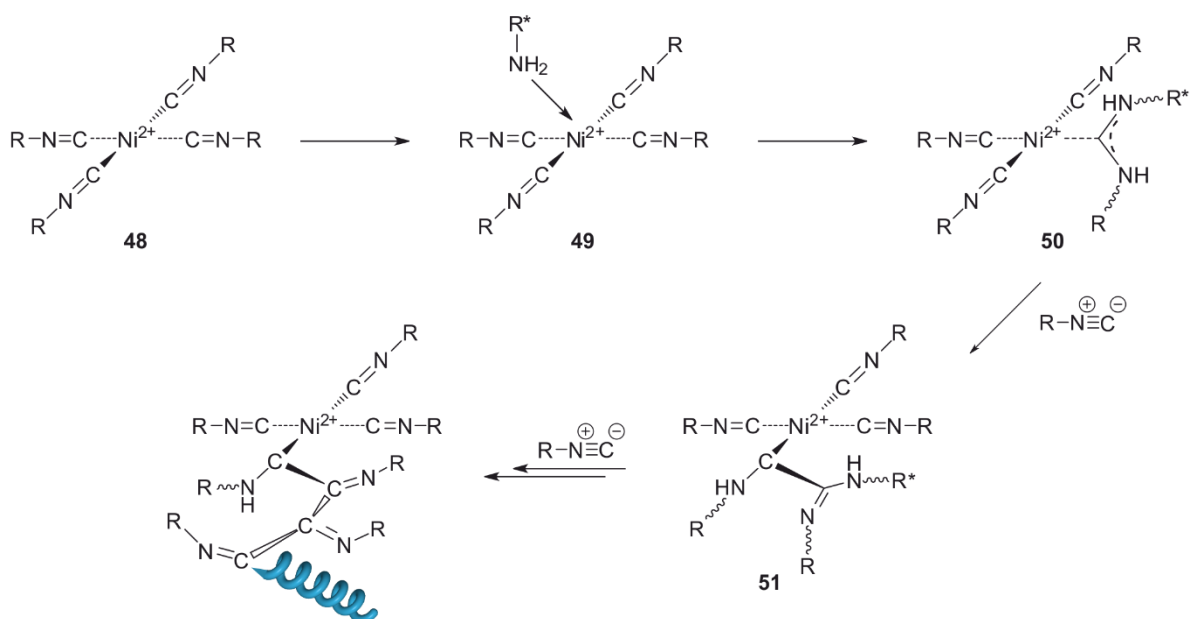
Zwar lässt sich aus dem Betrag des Cotton-Effekts ableiten, dass eine Helix mit vorwiegend einhändiger Konformation gebildet wurde, jedoch sagt der Wert nichts über den Grad der helikalen Einhändigkeit aus.

Die Triebkraft der Polymerisation von Isonitrilen stellt die Umwandlung eines bivalenten Kohlenstoffs im Monomer in einen tetravalenten Kohlenstoff im Polymer dar. Die Polymerbildung weist dabei eine freie Enthalpie von $81.4 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ auf.^[114]

Für die Polymerisation mit Ni(II)-Katalysatoren wie $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ und $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ wurde von NOLTE der sogenannte *merry-go-round*-Mechanismus vorgeschlagen (Schema 2-7).^[112]

Ausgangspunkt stellt dabei der quadratisch-planare Ni(II)-Komplex **48** dar, welcher beim Zusammengeben eines achiralen Ni(II)-Katalysators mit Isonitrilmonomeren gebildet wird. Durch Zugabe eines Nukleophils erfolgt die Initiierung. Als Nukleophile werden dabei häufig Amine oder Alkohole verwendet, aber auch Wasser in der Reaktionslösung oder das Ni(II)-Gegenion kann als Nukleophil wirken.^[114] Das Nukleophil koordiniert zunächst an das Nickel(II)-Zentrum **49** und insertiert direkt in die Bindung eines der koordinierten Isocyano-Liganden unter Ausbildung eines carbenartigen Zwischenzustands **50**. Der Kohlenstoff des neu gebildeten carbenartigen Liganden weist nun eine erhöhte Nukleophilie auf und greift einen benachbarten Isocyano-Liganden an. Dabei bestimmt die Richtung des Angriffes den Drehsinn der Helix (Schema 2-7).

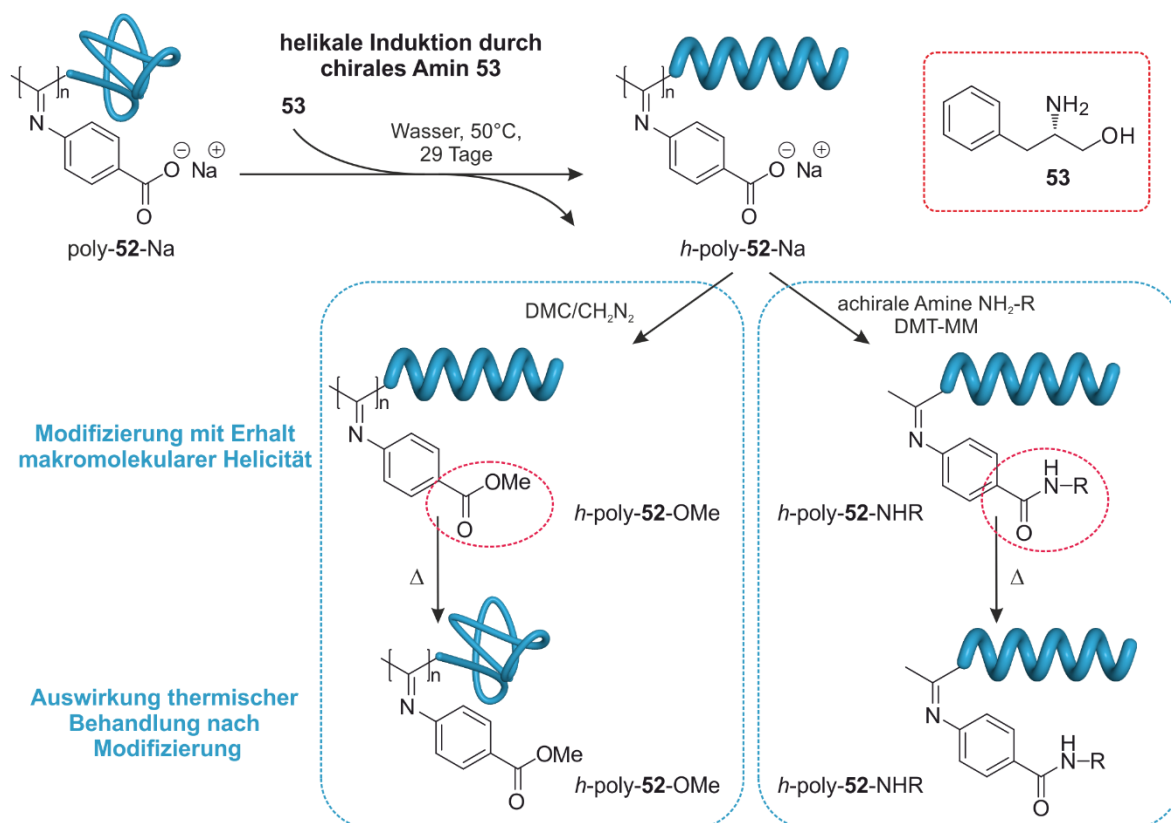
Die bei diesem Insertionsschritt freiwerdende Koordinationsstelle wird sofort durch ein weiteres Isocyanidmonomer aus der Lösung besetzt und die Reaktion erfolgt so durch schrittweise Insertion der Isocyanide um das Nickel(II)-Zentrum. Da für Polyisocyanide eine 4_1 -Helix angenommen wird, entspricht ein Umlauf um das Ni(II)-Zentrum einer Helixwindung im Polymer. Durch Zugabe eines Elektrophils wird das lebende Kettenende abgebrochen.^[112, 114, 119] Für die Induktion einer Vorzugsrichtung des Helixdrehsinns ist der erste Übergangszustand **50** der Polymerisation ausschlaggebend. Sind sowohl Katalysator als auch Monomer achiral, so ist die Wahrscheinlichkeit des Angriffs des Carbenligands an benachbarte Liganden jedes Mal gleich groß, sodass keine Induktion erfolgt.



Schema 2-7: *Merry-go-round*-Mechanismus der Nickel(II)-katalysierten Polymerisation von Isocyaniden mit einem Amin als Initiator. Abbildung in Anlehnung an die Literatur.^[119]

Um die Gangselektivität zu beeinflussen, besteht nun zum einen die Möglichkeit, einen achiralen Katalysator mit chiralen Monomeren oder einen chiralen Katalysator mit achiralen Monomeren umzusetzen. Hierbei erfolgt die Induktion der Gängigkeit auf Grund sterischer Effekte beim Insertionsvorgang von **50** zu **51**.^[114] Bei der Verwendung chiraler, enantiomerenreiner Monomere ist die Gangrichtung durch das Monomer selbst vorgegeben. Bei Verwendung achiraler Monomere dagegen wird durch die Zugabe eines chiralen Amins als Initiator der Carben-artige Übergangszustand **50** ebenfalls chiral und der Angriff wird bevorzugt in Richtung eines der benachbarten Liganden erfolgen.^[112, 118, 120-121]

Eine dritte Möglichkeit besteht in der nicht-kovalenten helikalen Induktion durch externe, chirale Additive basierend auf Säure-Base-Wechselwirkungen. Die makromolekulare Helicität eines achiralen Polyphenylisotrilsalzes poly-**52**-Na kann durch Zugabe chiraler Amine wie L-Phenylalaninol **53** induziert werden, wobei die Helicität auch nach Entfernen dieser Amine erhalten bleibt. Diese Einprägung der Helix trotz fehlender chiraler Quelle wird als sogenannter „memory-Effekt“ bezeichnet (Schema 2-8). Durch die Komplexbildung chiraler Amine bei hohen Temperaturen wird dabei eine konfiguratив einheitliche Ausrichtung induziert.



Schema 2-8: Schematische Darstellung der helikalen Induktion mittels chiralen primären Aminen und „memory-Effekt“, sowie die Auswirkungen thermischer Behandlung nach Modifizierung (*h* = helikal).^[122-123]

Auch nach Hydrolyse oder Veresterung von *h*-poly-**52**-Na bleibt die induzierte Helicität der entsprechenden Polymere *h*-poly-**52** und *h*-poly-**52**-OMe erhalten, wobei der chirale „memory-Effekt“ bei höheren Temperaturen verloren geht.^[124] Durch Modifikation von *h*-poly-**52**-Na mit achiralen Aminen bleibt die Helicität jedoch sogar bei 100°C in DMF erhalten (Schema 2-8). Dies ist durch die Fähigkeit zur Ausbildung von H-Brücken und einer damit einhergehenden höheren Stabilität zu erklären.^[122]

Neben der Chiralität des Monomers können auch Lösemittel und Temperatur einen Einfluss auf die Händigkeit der Helix haben. So kann beispielsweise die Polymerisation eines bestimmten Enantiomers von **46** in apolaren Lösemitteln wie Toluol bzw. in polaren Lösemitteln wie THF zur Bildung diastereomerer Helices führen. Längeres Erhitzen des Polymers auf 100°C in Toluol (sog. *annealen*) kann außerdem zu einem Wechsel zwischen kinetisch gebildeten und thermodynamisch stabileren Helices führen, wobei dies unter Umständen sogar mit einer Helix-Umkehr einhergehen kann. Dieses Phänomen wird mit dem „ON-OFF“-Charakter der H-Brücken bei hohen Temperaturen begründet (Vgl. Abbildung 2-15).^[121, 125]

Als Katalysatoren werden vor allem Übergangsmetallkomplexe wie Nickel(II)-, Rhodium(III)-Palladium(II)- oder bimetallische Pd(II)-Pt(II)-Komplexe eingesetzt (Abbildung 2-16).^[106] Nickel(II)-Salze sind die am weitesten verbreiteten Katalysatoren für die lebende Polymerisation von Isocyaniden und können für ein breites Monomerspektrum angewendet werden. Die Nickel(II)-vermittelte Polymerisation ist gegenüber atmosphärischen Bedingungen stabil, wobei sich Sauerstoff sogar als förderlich für das Kettenwachstum erwiesen hat.^[126]

Der zweikernige Pd(II)-Pt(II)-Komplex **57** ist ein weiteres Beispiel für einen Katalysator, mit dem die lebende Polymerisation von Isocyaniden möglich ist. Dabei findet die sukzessive Insertion der Monomere in die Pd-C-Bindung selektiv statt. Der Katalysator **57** ist besonders für die Polymerisation von Arylisonitrilen geeignet. Durch die Verwendung chiraler Isonitrile können oligomere Makro-Katalysatoren mit einer helikalen Vorzugsrichtung hergestellt werden, welche stabil an Luft sind und über längere Tage aufbewahrt werden können. Durch den Erhalt der aktiven Endgruppe können achirale Monomere unter Aufrechthaltung der Vorzugsrichtung blockcopolymerisiert werden. Diese Eigenschaft ist allerdings auf *m*- und *p*-Arylisonitrile, sowie Isonitrile mit ausreichend sterischem Anspruch beschränkt, wobei die Stabilität der Helix mit wachsendem Anteil des achiralen Comonomers abnimmt.^[127-130] Gegenüber **57** bieten Phenylethynyl-Pd(II)-Komplexe **58** den Vorteil einer einfacheren Synthese und Stabilität gegenüber Luft mit der Möglichkeit einer gezielten Endgruppenfunktionalisierung.

Auf Grund der Eigenschaft lebende Polymerisationen zu katalysieren, können mit diesen Katalysatoren ebenfalls Copolymere sowie komplexere Polymerstrukturen wie Graft-Polymere aufgebaut werden.^[131-132]

Für die lebende Polymerisation von Arylisocyaniden mit sterisch anspruchsvollen Substituenten in *ortho*-Position zeigte sich Rhodium(I)-Katalysator **59** als besonders effektiv. Auch hier erfolgt das Kettenwachstum durch schrittweise Insertion von Monomeren in die ÜM-C-Bindung.^[133-135]

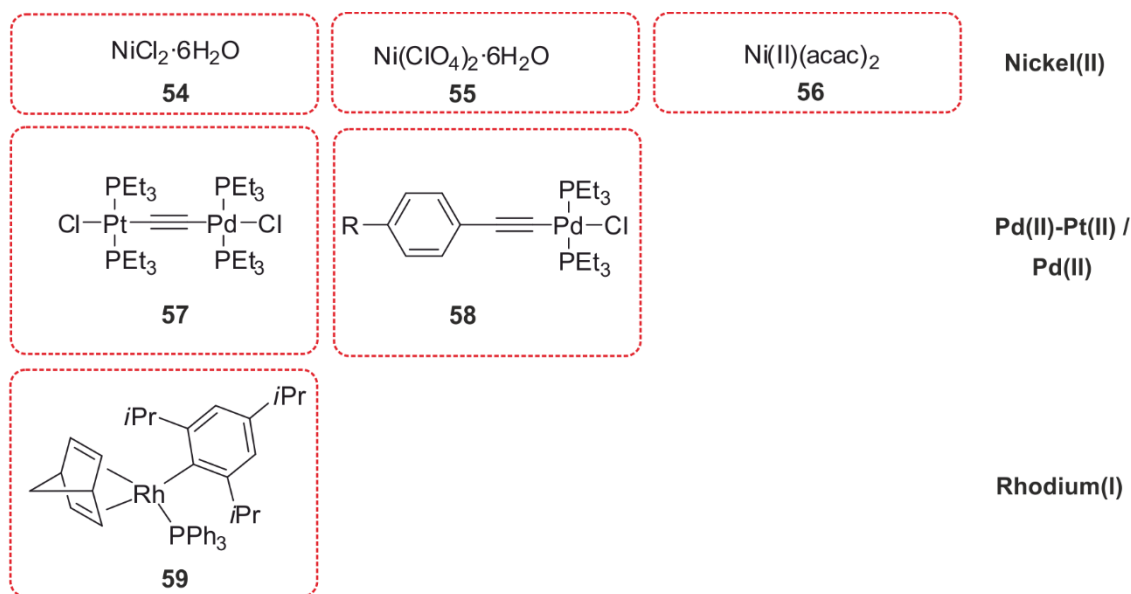


Abbildung 2-16: Auswahl verschiedener Übergangsmetall-basierter Katalysatoren für die Polymerisation von Isonitrilen.^[106, 127, 132, 135]

Auf Grund der relativ einfachen Synthese von funktionalisierten Polyisonitrilen und deren einzigartigen strukturellen Eigenschaften weisen diese ein hohes Potential für die Verwendung als Funktionsmaterialien auf. Im Folgenden soll beispielhaft auf eine Auswahl verschiedener Anwendungen näher eingegangen werden.

2.5.1.1 Anwendungsgebiete für Polyisonitrile

Ein Anwendungsgebiet der Polyisonitrile stellt der Bereich der als stimuli-responsiven Polymere dar. ZHANG et al. konnten eine Reihe thermo-responsiver Polyisonitrile poly-**60** auf Basis von L-Alanin-L-Glutaminsäure-Dipeptiden und Oligo(ethylenglycolen) (OEGs) in der Seitenkette etablieren. Wird die Polymerlösung über eine bestimmte Temperatur, die LCST (*lower critical solution temperature*), erhitzt kommt es zu einer Entropie-getriebenen Dehydratisierung und Aggregation der Polymerketten, womit gleichzeitig eine Trübung der Polymerlösung einhergeht (Abbildung 2-17).

Die LCST ist dabei maßgeblich von der Hydrophilie des Polymers abhängig, welche zum einen durch die Natur der OEG-Seitenketten und zum anderen durch die einheitliche Konfiguration des Polyisocnitrils bestimmt wird. Die aus der helikalen Struktur resultierende, geordnete Ausrichtung der OEG-Seitenketten führt zu einer Abschirmung der Dipeptideinheit, wodurch die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zu Wasser unterbunden wird. Dies führt zu einer höheren Gesamthydrophobie des Polymers und damit zu einer Erniedrigung der LCST.^[136]

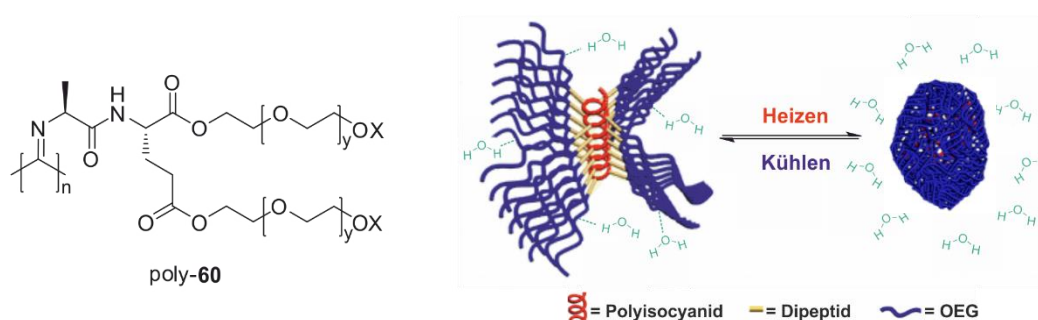


Abbildung 2-17: Schematische Darstellung eines thermo-responsiven Polyisocnitrils poly-60. (Die Abbildung ist der Literatur entnommen.^[136])

Weiterhin können Polyisocnitrile, wie beispielsweise von REGGELIN et al. beschrieben, als chirale, enantiodifferenzierende Alignmentmedien in der NMR-Spektroskopie verwendet werden. Das Grundprinzip von Alignmentmedien beruht auf der Messung sogenannter RDCs (*residual dipolar couplings*), mit deren Hilfe die Konfiguration und Konformation organischer Moleküle aufgeklärt werden kann. Eine Voraussetzung für die Messung dieser RDCs ist es, den Analyten in einer anisotropen Umgebung zu vermessen, was durch Verwendung flüssigkristalliner Phasen, wie sie durch Polyisocnitrile ausgebildet werden können, bewerkstelligt werden kann (Abbildung 2-18).^[137-138] Eingesetzt werden hierzu bislang vor allem Aminosäurebasierte-Polyisocnitrile poly-61 wie sie bereits von YASHIMA publiziert wurden.^[121, 137-138]

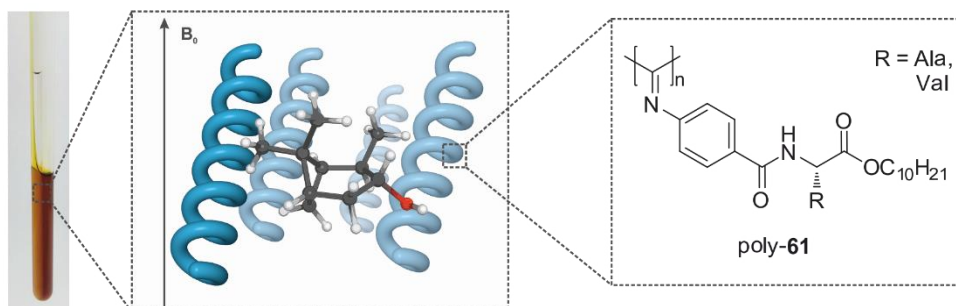


Abbildung 2-18: Schematische Darstellung eines Analyten in einer lyotrop, flüssigkristallinen Phase durch helikal-chirale, enantiomerenreine Polyisocnitrile poly-61.^[121, 137-138]

Die Verwendung von Polyisocyaniden als polymerbasierte, asymmetrische Katalysatoren ist im Zusammenhang dieser Arbeit von besonderer Bedeutung und wird daher im nachfolgenden Kapitel nochmals explizit beschrieben.

2.6 Asymmetrische Katalysatoren basierend auf helikal-chiralen Polymeren

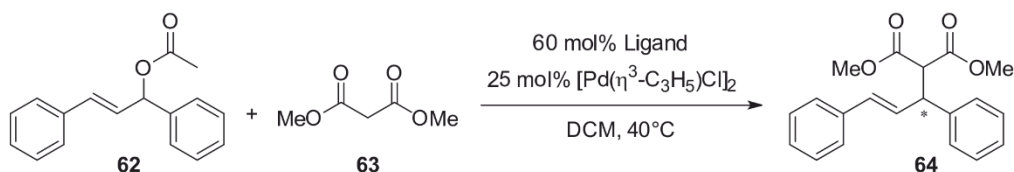
Seitdem das Konzept helikal-chirale Polymere als Katalysatoren in asymmetrischen Reaktionen einzusetzen 1997 erstmals durch REGGELIN beschrieben wurde^[23], sind bereits mehrere erfolgreiche Beispiele unter Verwendung verschiedenen Polymerklassen publiziert worden. Einige sollen in den folgenden Kapiteln vorgestellt werden. In den Beispielen, in denen achirale, katalytisch-aktive Monomere verwendet wurden, sind die erzielten Enantioselektivitäten allein auf die Anwesenheit der helikal-chiralen Mikroumgebung entlang der Polymerkette zurückzuführen. Bei Verwendung chiraler, katalytisch-aktiver Monomere spielen synergetische Effekte zwischen helikaler Mikroumgebung und chiraler Induktion durch die Zentrochiralität in der Seitenkette eine Rolle. Durch gleichgerichtete Induktion kann es dabei zu verstärkenden Effekten (*matched*-Fall), bei einer entgegengesetzten Induktion dagegen zu einer Abschwächung oder Auslöschung des enantiodifferenzierenden Effekts kommen (*mismatched*-Fall). Besonderes Augenmerk soll dabei auf die Veröffentlichungen zu Organokatalysen mit Polyacetylenen und Polyisocyaniden gelegt werden, da diese für die vorliegende Arbeit den meisten Einfluss hatten.

2.6.1 Asymmetrische Katalyse an helikal-chiralen Polymethacrylaten

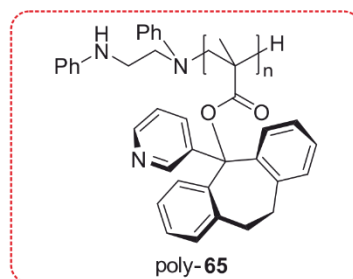
Die ersten Arbeiten auf dem Gebiet der asymmetrischen Katalyse mit helikal-chiralen Polymeren stammen aus dem Jahre 2002 von der Gruppe um REGGELIN. Um eventuell kontraproduktive Wechselwirkungen der unterschiedlichen Quellen von Chiralität ausgehend von der Seitenkette bzw. dem Polymerrückgrat zu vermeiden, basiert der Ansatz auf der Verwendung achiraler Monomere, welche mit Hilfe chiraler Initiatoren gangselektiv polymerisiert werden. So ist es möglich helikal-chirale Polymere mit katalytisch aktiven Zentren in der Seitenkette herzustellen, wobei die asymmetrische Induktion während der Katalysereaktionen allein auf die makromolekulare Chiralität der Helix zurückzuführen ist.^[24] Das Polymethacrylat poly-**65**, welches Pyridin-basierte Stickstoffliganden in der Seitenkette trägt, konnte erfolgreich als Ligand in der palladiumkatalysierten allylischen Substitution von *trans*-1,3-Diphenylallyl-Acetat **62** und Dimethylmalonat **63** eingesetzt werden.

Dabei zeigte sich, dass Monomer **65** alleine bereits in der Lage ist, die Reaktion mit einer Ausbeute von 57% erfolgreich zu katalysieren. Jedoch führt erst die Anwesenheit der helikalen Überstruktur des Polymers poly-(+)-**65** zu einer asymmetrischen Induktion mit moderaten Überschüssen von bis zu 32% *ee* des (*R*)-konfigurierten Produkts und zusätzlich sogar einer erhöhten Ausbeute von 79%. Die Bildung der enantiomeren Helix poly-(-)-**65** führt zur Bildung des (*S*)-konfigurierten Produkts **64**, wobei die Verwendung des racemischen Polymerliganden *rac*-poly-**65** erwartungsgemäß zu keinem Enantiomerenüberschuss führt (Tabelle 2-2).^[24]

Tabelle 2-2: Asymmetrische allylische Substitution von *trans*-1,3-Diphenylallyl-Acetat **62** und Dimethylmalonat **63** mit Pyridin-basiertem Polymethacrylat poly-**65** als Ligand.^[24]

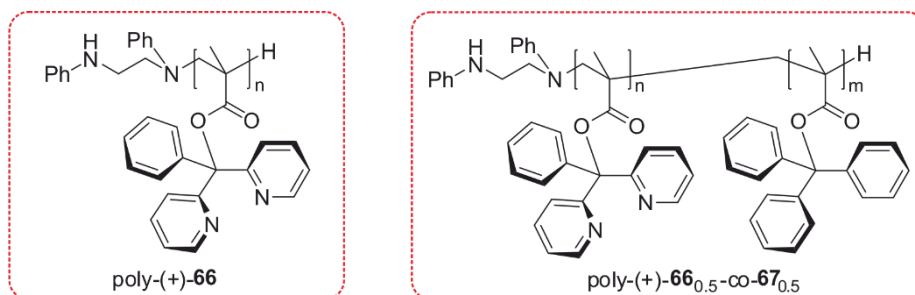


	Ligand	Ausbeute	<i>ee</i>
#1	65	57%	-
#2	poly-(+)- 65	79%	32% (<i>R</i>)
#3	poly-(-)- 65	81%	33% (<i>S</i>)
#4	<i>rac</i> -poly- 65	78%	-



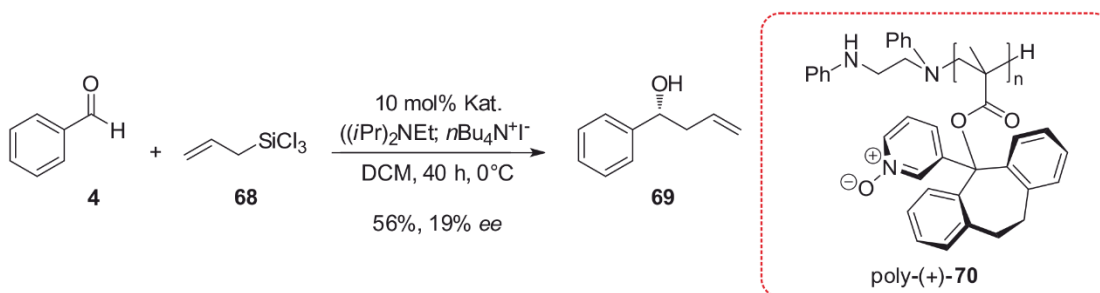
Eine Weiterentwicklung des monodentaten Polymerliganden poly-**65** bildet der bidentate Ligand poly-**66** mit zwei Pyridinresten in der Seitenkette (Tabelle 2-3). Wie in der Literatur an Hand der Drehwerte gezeigt wurde, weist Poly-(+)-**66** im Gegensatz zu poly-(+)-**65** nur eine geringe optische Aktivität auf, was auf eine nicht einheitlich konfigurierte Helix hindeutet. Daher sind auch die erzielten Enantiomerenüberschüsse in der oben beschriebenen allylischen Substitution mit maximal 5-6% *ee* nur sehr gering.^[25]

Tabelle 2-3: Zweifach Pyridin-substituiertes Polymethacrylat poly-(+)-**66** und statistisches Copolymethacrylat poly-(+)-**66**_{0.5}-co-**67**_{0.5} als Liganden in der asymmetrischen allylischen Substitution von **62** und **63**.^[25]



	Ligand	Pd [mol%]	Ligand/Pd	Temperatur	Ausbeute	ee
#1	poly-(+)- 66	10	3/1	25°C	85%	5% (R)
#2	poly-(+)- 66 _{0.5} -co- 67 _{0.5}	25	3/1	25°C	84%	44% (R)
#3	poly-(+)- 66 _{0.5} -co- 67 _{0.5}	25	3/1	0°C	99%	60% (R)

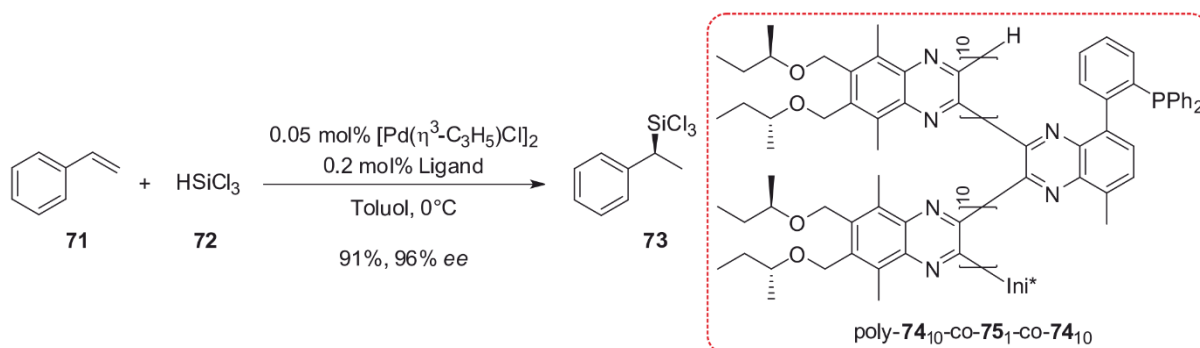
Die Copolymerisation mit Monomer **67** führt zur Bildung eines entsprechenden Copolymers poly-(+)-**66**-co-**67**, welches eine höhere optische Aktivität und damit einhergehend eine stärker ausgeprägte Vorzugsrichtung der Helix aufweist. Zusätzlich ist auch die Stabilität der Helix in Lösung erhöht. Katalysen mit poly-(+)-**66**_{0.5}-co-**67**_{0.5} zeigen hohe Ausbeuten mit bis zu 99% und guten Enantioselektivitäten von bis zu 60% ee (Tabelle 2-3 #3).^[25] Mit poly-**70**, dem N-Oxid-Analogon von poly-**65**, war es möglich, einen weiteren helikal-chiralen Katalysator zu etablieren. Bei der Allylierung von Benzaldehyd **4** mit Allyltrichlorsilan **68** wurden jedoch nur moderate Enantiomerenüberschüsse von maximal 19% ee erzielt (Schema 2-9).^[139]



Schema 2-9: Asymmetrische Allylierung von Benzaldehyd **4** mit Allyltrichlorsilan **68** in Gegenwart von Polymethacrylat poly-(+)-**70** als Katalysator.^[139]

2.6.2 Asymmetrische Katalyse an helikal-chiralen Polychinoxalinen

Polychinoxaline sind eine weitere Klasse helikal-chiraler Polymere, für die Beispiele asymmetrischer Katalysen publiziert wurden. Polychinoxaline zeichnen sich vor allem durch eine hohe Stabilität der helikalen Struktur in Lösung aus. Von großer Bedeutung auf dem Gebiet der asymmetrischen Polymerkatalyse sind hierbei vor allem biaryl-phosphanylierte Polychinoxaline, welche als Liganden in der übergangsmetallkatalysierten, asymmetrischen Hydrosilylierung oder Suzuki-Miyaura-Kupplung Einsatz finden.^[140] Auch diese Polymere basieren auf einem katalytisch aktiven Monomer **75**, das selbst kein zusätzliches Chiralitätszentrum trägt. Dieses wurde allerdings mit chiralem Comonomer **74**, welches selbst keinen Beitrag zur asymmetrischen Induktion leistet, aber für die Bildung einer einheitlich konfigurierten Helix essentiell ist, copolymerisiert. Im Vergleich zu vorherigen Arbeiten an Polymethacrylaten konnten hierbei erhebliche Steigerungen der Enantiomerenüberschüsse erzielt werden. Mit Hilfe des von SUGINOME etablierten *single-site* Blockcopolymers poly-**74**₁₀-co-**75**₁-co-**74**₁₀ mit 21 Wiederholungseinheiten gelang es, hohe Enantioselektivitäten von 96% *ee* für die palladiumkatalysierte Hydrosilylierung von Styrol **71** mit Trichlorsilan **72** zu erzielen (Schema 2-10).^[140]



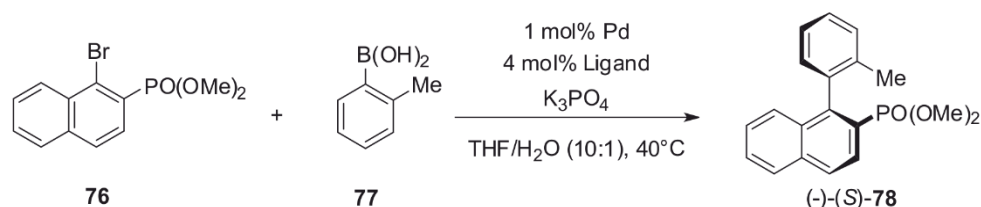
Schema 2-10: Phosphanyliertes Blockpolychinoxalin poly-**74**₁₀-co-**75**₁-co-**74**₁₀ in der asymmetrischen Hydrosilylierung von Styrol **71** mit Trichlorsilan **72**.^[140]

Die Verwendung des enantiomerenreinen Comonomers **74** führt im Vergleich zu achiralen Comonomeren zu Copolymeren mit einer stärker ausgeprägten Gangrichtung der Helix. Da die Helix als stereogenes Element eine Vorzugskonformation in der Biaryleinheit des phosphorhaltigen Monomers **75** induziert, resultiert daraus folglich auch eine einheitlicher konfigurierte Mikroumgebung und damit einhergehend auch höhere Enantiomerenüberschüsse.^[140-141]

Das Blockcopolymer poly-**74**₁₀-co-**75**₁-co-**74**₁₀ konnte außerdem in der asymmetrischen Suzuki-Miyaura-Kupplung von 1-Bromo-2-Naphthylphosphinat **76** und Boronsäure **77** eingesetzt werden, wobei bis zu 78% *ee* erhalten wurden. Die Verwendung eines statistischen,

hochmolekularen, *multiple-site* Polymers poly-**74**_{0.95}-co-**75**_{0.05} als Ligand führt zu einer Erhöhung der Selektivität auf 83% *ee* (Tabelle 2-4 #2).^[142]

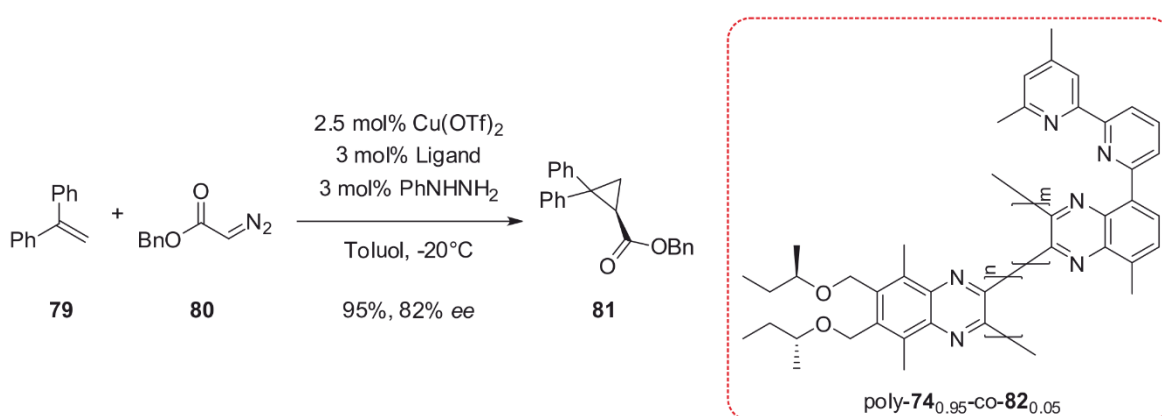
Tabelle 2-4: Phosphanylierte Polychinoxalin-Copolymere poly-**74**₁₀-co-**75**₁-co-**74**₁₀ (Block-copolymer) bzw. statistisches hochmolekulares poly-**74**_{0.95}-co-**75**_{0.05} in der asymmetrischen Suzuki-Miyaura-Kupplung von 1-Bromo-2-Naphthylphosphinat **76** und Boronsäure **77**.^[142]



	Ligand	Pd	Ausbeute	<i>ee</i>
#1	poly- 74 ₁₀ -co- 75 ₁ -co- 74 ₁₀	[Pd ₂ (dba) ₃]	62%	78%
#2	poly- 74 _{0.95} -co- 75 _{0.05}	[Pd(η ³ -C ₃ H ₅)Cl] ₂	69%	83%

Eine Variation des Substitutionsmusters der Phosphanliganden am Polymer bzw. der Substrate kann die Selektivität auf bis zu 98% *ee* steigern.^[142] Für weitere Anwendungsbeispiele sei hier auf die Literatur verwiesen.^[143] In allen beschriebenen Fällen konnte eine lösemittelabhängige Helixumkehr beobachtet werden, wobei die Verwendung der jeweiligen Polymere mit entgegengesetztem Drehsinn zur Bildung der enantiomeren Produkte führt.^[140-143]

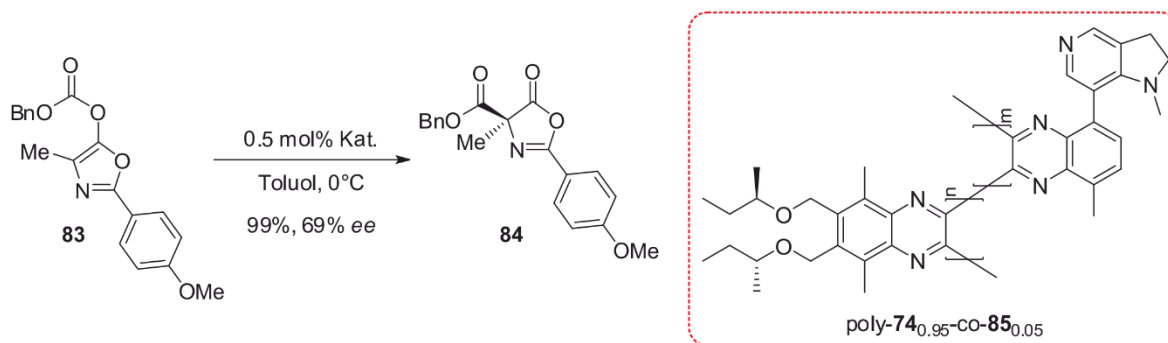
Neben phosphanylierten Polychinoxalinen konnte die Arbeitsgruppe um SUGINOME 2017 auch Bipyridinliganden in der Kupfer-katalysierten, asymmetrischen Cyclopropanierung von 1,1-Diphenylethen **79** mit Benzyl-Diazoacetat **80** verwenden (Schema 2-11).^[144]



Schema 2-11: Bipyridin-funktionalisiertes, statistisches Polychinoxalin poly-**74**_{0.95}-co-**82**_{0.05} in der asymmetrischen Cyclopropanierung von 1,1-Diphenylethen **79** mit Benzyl-Diazoacetat **80**.^[144]

Dabei konnten mit Hilfe des statistischen Copolymers poly-**74**_{0.95}-co-**82**_{0.05} bei -20°C in Toluol Enantiomeren-überschüsse von 82% *ee* erzielt werden.^[144]

Als Beispiele für Organokatalysatoren seien Polychinoxaline mit achiralen 4-Aminopyrid-3-yl-Resten genannt. Als besonders aktiv zeigte sich das statistische Copolymer poly-**74**_{0.95}-co-**85**_{0.05} mit 69% *ee* in der asymmetrischen Steglich-Umlagerung von Oxazolyl-Carbonat **83** (Schema 2-12).^[145]



Schema 2-12: Pyridinyl-funktionalisiertes, statistisches Polychinoxalin poly-**74**_{0.95}-co-**85**_{0.05} in der asymmetrischen Steglich-Umlagerung von Oxazolyl-Carbonat **83**.^[145]

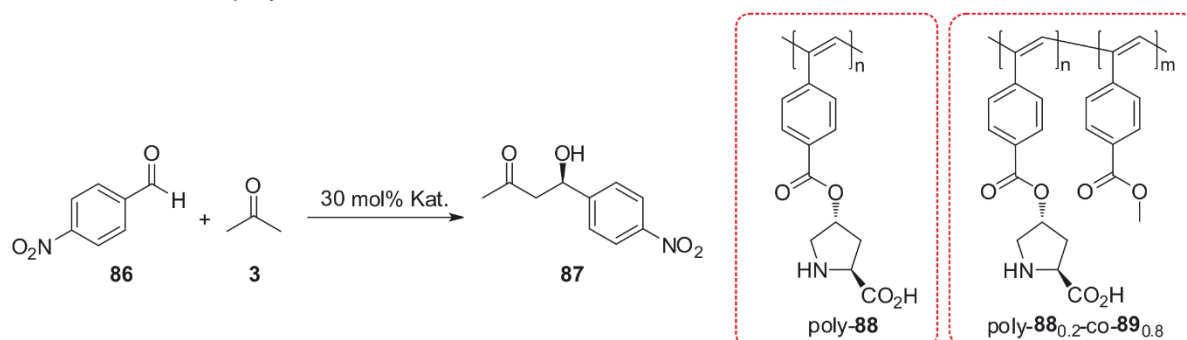
Auch in den eben beschriebenen Beispielen konnte gezeigt werden, dass lösemittelinduziert der Drehsinn des helikalen Rückgrats und damit auch die erzielten Absolutkonfigurationen der Reaktionsprodukte invertiert werden konnten.^[144-145]

2.6.3 Asymmetrische Katalyse an helikal-chiralen Polyacetylenen

Viele der bislang publizierten Beispiele für asymmetrische Reaktionen an helikal-chiralen Katalysatoren leiten sich von der Enamin-katalysierten Aldolreaktion mit L-Prolin ab. Bei den 2011 von TERADA veröffentlichten Polyarylacetylenen, welche L-Prolin in der Seitenkette tragen, erwies sich poly-**88** als der effizienteste Vertreter. Hierbei ist L-Prolin direkt über eine Estergruppe an die aromatische Seitengruppe des helikalen Rückgrats gebunden.

Die Reaktion von 4-Nitrobenzaldehyd **86** mit Aceton zeigt, dass die Enantioselektivitäten des Polymerkatalysators weit hinter denen von niedermolekularem L-Prolin bzw. Monomer **88** liegen (Tabelle 2-5 #1-#4). Eine mögliche Erklärung von TERADA geht davon aus, dass die katalytische Aktivität auf Grund intramolekularer Wechselwirkungen der L-Prolin-Reste gehemmt ist. Um dies zu bestätigen, wurde achirales **89** mit **88** copolymerisiert. Ein Verhältnis der Monomere von 20:80 führte dabei zu den besten Ergebnissen mit einer Steigerung der Enantiomerenüberschüsse von 16% *ee* auf 44% *ee* (#5, #6).^[146] Da poly-**88** in allen Lösemitteln außer H₂O unlöslich ist, fanden die Katalysen im Gegensatz zum Monomer **88** unter heterogenen Bedingungen statt. Dies könnte ein weiterer Grund für den Unterschied in den Enantioselektivitäten sein, wird aber in der Publikation nicht näher behandelt.

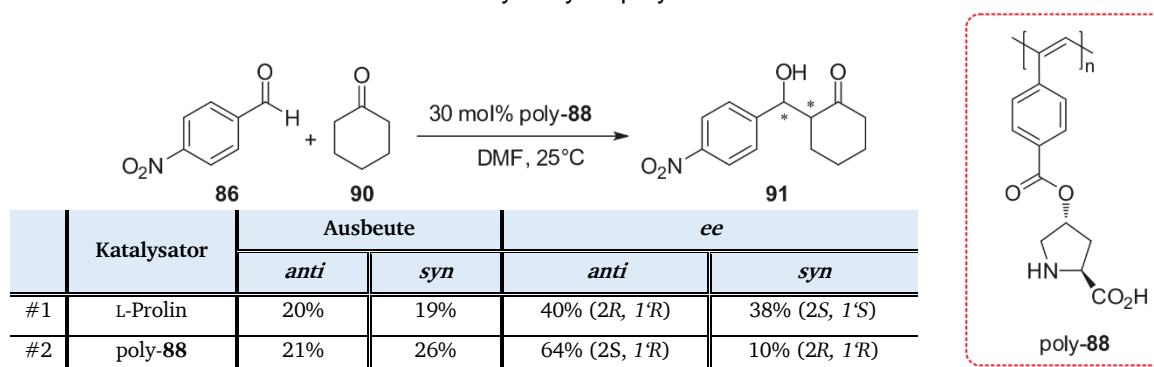
Tabelle 2-5: Asymmetrische Aldolreaktion von 4-Nitrobenzaldehyd **86** und Aceton mit L-Prolin substituiertem Polyacetylen **poly-88** und statistischem Copolymer **poly-88_{0.2}-co-89_{0.8}**.^[146]



	Katalysator	Temperatur	Lösemittel/Aceton v/v 4/1	Ausbeute	ee
#1	L-Prolin	25°C	DMF	43%	72% (R)
#2	88	25°C	DMSO	38%	82% (R)
#3	poly-88	25°C	DMSO	13%	10% (R)
#4	poly-88	25°C	DMF	27%	18% (R)
#5	poly-88	0°C	DMF	16%	16% (R)
#6	poly-88_{0.2}-co-89_{0.8}	0°C	DMF	41%	44% (R)

Eine weitere Rolle spielt außerdem die Wahl des Substrates. Bei der Reaktion von **86** mit Cyclohexanon **90** können durch Verwendung des Polymerkatalysators höhere Enantioselektivitäten im Vergleich zu reinem L-Prolin erzielt werden. Die Diastereoselektivitäten sind jedoch in beiden Fällen nicht besonders hoch (Tabelle 2-6).^[146]

Tabelle 2-6: Asymmetrische Aldolreaktion von 4-Nitrobenzaldehyd **86** und Cyclohexanon **90** mit L-Prolin substituiertem Polyacetylen **poly-88**.^[146]



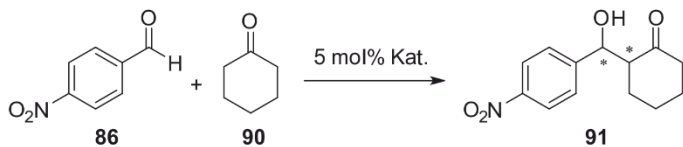
	Katalysator	Ausbeute		ee	
		<i>anti</i>	<i>syn</i>	<i>anti</i>	<i>syn</i>
#1	L-Prolin	20%	19%	40% (2 <i>R</i> , 1' <i>R</i>)	38% (2 <i>S</i> , 1' <i>S</i>)
#2	poly-88	21%	26%	64% (2 <i>S</i> , 1' <i>R</i>)	10% (2 <i>R</i> , 1' <i>R</i>)

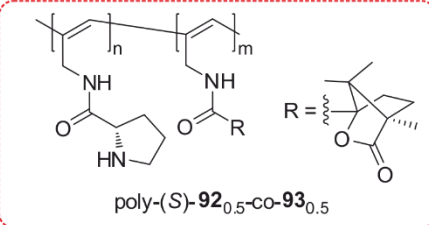
Die Gruppe um DENG hat durch die direkte Kupplung von L-Prolin an Propargylamin einen Ansatz gewählt, in dem das katalytisch aktive Zentrum im Vergleich zu **poly-88** näher ans Polymerrückgrat gebunden ist. Aus der Literatur ist bekannt, dass niedermolekulare Prolinamide asymmetrische Aldolreaktionen nicht katalysieren.^[36] Auf Grund des Fehlens einer helikal-chiralen Überstruktur der jeweiligen Homopolymere von **poly-(R)-92** und **poly-(S)-92** wurde auch hier keinerlei katalytische Aktivität bei der Aldolreaktion von **86** und **90** beobachtet

(Tabelle 2-7 #1, #2). Durch Copolymerisation von **92** und dem (S)-Oxa-Campher-Analogen-funktionalisierten Monomeren **93** wurden Copolymere poly-**92-co-93** mit helikaler Vorzugsrichtung erhalten, was an Hand ausgeprägter CD-Signale ersichtlich wurde.

Die höchsten Enantioselektivitäten konnten dabei mit poly-(S)-**92**_{0.5-co-93}_{0.5} erzielt werden.^[147] Untersuchungen zeigten außerdem, dass die Katalysen stark vom verwendeten Lösemittel abhängig sind. In apolaren Lösemitteln wie Chloroform können bei Raumtemperatur hohe Enantiomerenüberschüsse von 72% *ee* erzielt werden, wohingegen die Verwendung von polaren Lösemitteln wie MeOH, DMF oder DMSO zu keinerlei Induktion führt (#4). Dies ist erneut auf das Fehlen einer helikalen Überstruktur zurückzuführen, welche auf Grund der lösemittelabhängigen Aufhebung intramolekularer H-Brücken zusammenbricht. Die Ergebnisse führen zu dem Schluss, dass die Helix einen essentiellen Einfluss auf die asymmetrische Induktion hat. Eine Temperaturerniedrigung auf 0°C in Chloroform führt zu einer weiteren Steigerung des Überschusses auf 80% *ee* (#5).^[147] Die Synthese von Mikropartikeln von poly-(S)-**92-co-93**, welche durch Fällungspolymerisation erhalten werden, bieten außerdem die Möglichkeit einer heterogenen Reaktionsführung in Wasser. Die Diastereomerenüberschüsse bei RT entsprechen denen der homogenen Katalyse mit 77/23 *anti/syn*, wohingegen die Enantiomerenüberschüsse mit 80% *ee* leicht gesteigert werden können (#6).^[148]

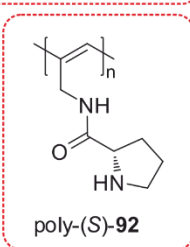
Tabelle 2-7: Asymmetrische Aldolreaktion von 4-Nitrobenzaldehyd **86** und Cyclohexanon **90** mit L-Prolin substituiertem Polyacetylen poly-**92** und statistischem Copolymer poly-**92**_{0.5-co-93}_{0.5}.^[148]





poly-(S)-**92**_{0.5-co-93}_{0.5}

	Katalysator	Lösemittel	Temperatur	Ausbeute	<i>anti/syn</i>	<i>ee</i>
#1	(S)- 92	CHCl ₃	25°C	-	-	-
#2	poly-(S)- 92	CHCl ₃	25°C	-	-	-
#3	poly-(S)- 92 _{0.5-co-93} _{0.5}	CHCl ₃	25°C	60%	77/23	72%
#4	poly-(S)- 92 _{0.5-co-93} _{0.5}	DMF	25°C	Spuren	-	-
#5	poly-(S)- 92 _{0.5-co-93} _{0.5}	CHCl ₃	0°C	80%	24/76	80%
#6	poly-(S)- 92 _{0.5-co-93} _{0.5} (Mikropartikel)	H ₂ O	25°C	76%	77/23	80%

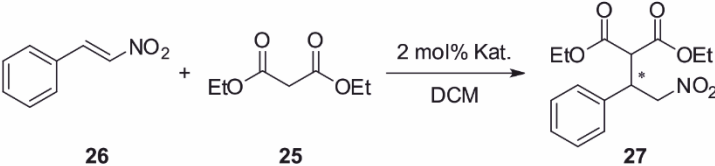


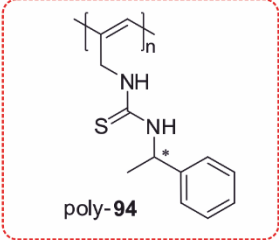
poly-(S)-**92**

Durch alternative Substitution bietet das gezeigte Copolymersystem im Sinne eines Baukastenprinzips die Möglichkeit zu maßgeschneiderten Katalysatorsystemen. So lässt sich durch eine Substitution des funktionalisierten Monomers mit katalytisch aktiven

Thioharnstoffen ein effizientes System für die Michael-Reaktionen von β -Nitrostyrol **26** und Diethylmalonat **25** herstellen.^[149] An Hand der CD-Spektren zeigt sich, dass die helikale Induktion auch hier vornehmlich von Monomer **93** ausgeht. Obwohl die Homopolymere der enantiomeren Thioharnstoffmonomere **94** entgegengesetzte CD-Signale zeigen, führt die Copolymerisation mit **93** sowohl bei poly-(*R*)-**94**-co-**93** als auch bei poly-(*S*)-**94**-co-**93** zu negativen Signalen mit vielfach höheren Werten. Entsprechende Katalysen zeigen, dass die Monomere nur zu leichten Enantiomerenüberschüssen von 15% *ee* bzw. 6% *ee* mit entgegengesetztem Drehsinn der Katalyseprodukte führen (Tabelle 2-8 #1, #5).^[149]

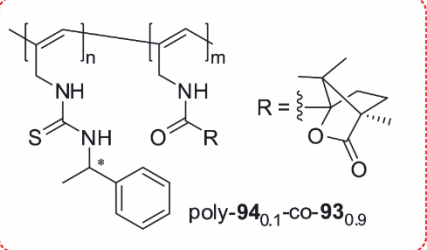
Tabelle 2-8: Asymmetrische Michael-Reaktion von β -Nitrostyrol **26** und Diethylmalonat **25** mit Thioharnstoff-substituiertem Polyacetylen poly-**94** und statistischem Copolymer poly-**94**_{0.1}-co-**93**_{0.9}.^[149]





poly-**94**

	Katalysator	Temperatur	<i>ee</i>
#1	(<i>R</i>)- 94	25°C	15% (<i>R</i>)
#2	poly-(<i>R</i>)- 94	25°C	38% (<i>R</i>)
#3	poly-(<i>R</i>)- 94 _{0.1} -co- 93 _{0.9}	25°C	62% (<i>R</i>)
#4	poly-(<i>R</i>)- 94 _{0.1} -co- 93 _{0.9}	0°C	72% (<i>R</i>)
#5	(<i>S</i>)- 94	25°C	06% (<i>S</i>)
#6	poly-(<i>S</i>)- 94	25°C	22% (<i>S</i>)
#7	poly-(<i>S</i>)- 94 _{0.1} -co- 93 _{0.9}	25°C	42% (<i>S</i>)



poly-**94**_{0.1}-co-**93**_{0.9}

Katalysen mit den entsprechenden Homopolymeren poly-**94** führen bereits zu einer Steigerung der Überschüsse. Dies ist durch die nur schwach ausgeprägte Helicität des Homopolymerrückgrates zu begründen. Durch Verwendung der entsprechenden Copolymere dagegen resultieren guten Überschüsse bis zu 62% *ee* (#3). Durch Erniedrigung der Temperatur auf 0°C, wobei die Helicität des Rückgrats noch stärker ausgeprägt ist, können sogar 72% *ee* (#4) beobachtet werden. Das im Falle der Copolymere poly-(*R*)-**94**_{0.1}-co-**93**_{0.9} und poly-(*R*)-**94**_{0.1}-co-**93**_{0.9}, welche jeweils einen negativen Cotton-Effekt aufweisen die Bildung der entgegengesetzten enantiomeren Katalyseprodukte **27** bevorzugt ist, zeigt dass die chirale Induktion hauptsächlich auf die Konfiguration des Thioharnstoffs **94** zurückzuführen ist. Die Anwesenheit eines stark ausgeprägten helikalen Polymerrückgrats hat jedoch einen essentiellen Effekt auf die Enantioselektivitäten.^[149]

Die asymmetrische Induktion der bislang beschriebenen Beispiele basiert vorwiegend auf synergetischen Effekten zwischen makromolekularer helikaler Chiralität und molekularer Chiralität des katalytischen Zentrums in der Seitenkette.^[150-151] LIU et al. konnten als erstes katalytisch aktive, aminoalkoholbasierte Copolymere poly-**95-co-96** herstellen, deren chirale Induktion allein auf das Polymerrückgrat zurückzuführen ist. Allerdings sind die erzielten Selektivitäten für die Addition von Diethylzink an Benzaldehyd mit maximal 28% *ee* sehr gering.^[151] YASHIMA publizierte im selben Jahr Copolymere poly-**97-co-98**, deren katalytisch aktive Monomere **98** auf achiralen Imidazolidinon-Derivaten basieren und die für die asymmetrische Diels-Alder-Reaktion eingesetzt werden können. Leider konnten auch hier nur geringe Enantioselektivitäten von maximal 38% *ee* erzielt werden (Abbildung 2-19).^[150]

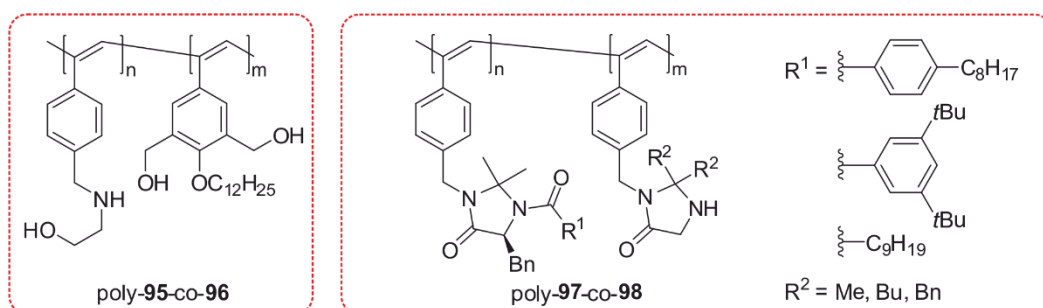


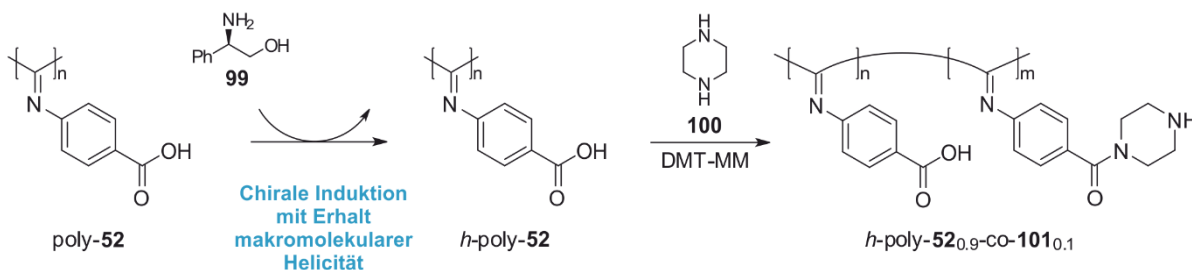
Abbildung 2-19: Helikal-chirale Polyacetylene poly-**95-co-96** und statistisches Copolymer poly-**97-co-98** als asymmetrische Katalysatoren welche auf achiralen Aminoalkoholen bzw. Imidazolidinon-Derivaten basieren.^[150-151]

Weitere polyacetylenbasierte Katalysen umfassen die asymmetrische Reduktion von aromatischen Iminen^[152] sowie die asymmetrische Epoxidierung^[153] mit aminosäurebasierten Polymeren. YASHIMA gelang es chininsubstituierte Polyacetylene in einer Vielzahl verschiedener Reaktionen wie z.B. Henry- oder Aza-Michael-Reaktionen einzusetzen.^[154-155] Eine aktuelle Veröffentlichung der Gruppe um DENG beschreibt die Verwendung von Ferrocen-funktionalisierten Polyacetylenen als Katalysatoren für asymmetrische Aldol-Reaktionen.^[156-157]

2.6.4 Asymmetrische Katalyse an helikal-chiralen Polyisonitrilen

Das erste Beispiel für asymmetrische Reaktionen unter Katalyse-Einwirkung von helikal-chiralen Polyisonitrilen basiert auf Säure-Base-responsiven Polyisonitrilen wie sie bereits in Kapitel 2.5.1 beschrieben wurden. Dabei erfolgt durch Zugabe des primären Amins D-Phenylglycinol **99** eine chirale Induktion auf achirales Poly-(4-Carboxyphenyl)-Isocyanid poly-**52**. Diese Induktion führt zur Bildung einer einhändig, helikal-chiralen Helix, welche auch nach Entfernen von **99** durch Ansäuern mit HCl unter Erhalt der Vorzugsrichtung bestehen bleibt (*memory*-Effekt). Die freie Säure bietet nun die Möglichkeit einer weiteren Modifizierung

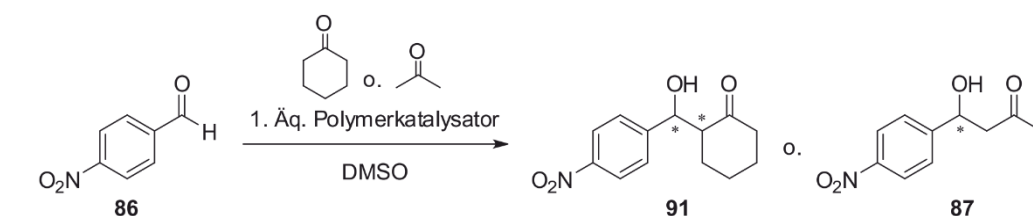
über Amidbindungen, wobei auch hierbei die bevorzugte Gangrichtung der Helix erhalten bleibt (Schema 2-13).^[158] Katalysatoren basierend auf stimuli-responsiven, helikal-chiralen Polymeren sind von besonderem Interesse, da so die Möglichkeit einer schaltbaren, asymmetrischen Katalyse durch Verwendung eines einzelnen Katalysators gegeben ist.^[159]



Schema 2-13: Schematische Darstellung der helikalen Induktion mittels chiraalem Amin **99** und Erhalt molekularer Helicität nach Modifizierung mit Piperazin **100** (h = helikal).^[158]

Durch Modifikation des helikal-chiralen Polymers h -poly-**52** mit 10 mol% Piperazin **100** konnte h -poly-**52**_{0,9}-co-**101**_{0,1} als statistisches Copolymer für die asymmetrische Aldolreaktion hergestellt werden. Dabei sollte der bifunktionale Charakter des für Aldolreaktionen bekannten Katalysators L-Prolin durch die gleichzeitige Anwesenheit von freier Säuregruppe und sekundärem Amin imitiert werden. Obwohl die Enantioselektivitäten für die Bildung von **91** mit maximal 12% *ee* gering sind, ist davon auszugehen, dass die chirale Induktion allein auf das helikale Rückgrat des Polymers zurückzuführen ist. So führt die Katalyse mit achiraalem poly-**52**_{0,9}-co-**101**_{0,1} zu einer racemischen Mischung des Aldolproduktes **87**, wohingegen die Katalyse mit Polymer h -poly-**52**_{0,9}-co-**101**_{0,1}, welches eine Vorzugsrichtung aufweist, zu einem geringen Enantiomerenüberschuss von 8% *ee* führt (Tabelle 2-9).^[158]

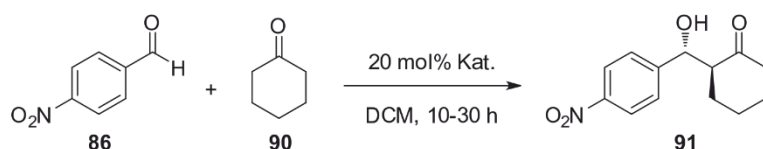
Tabelle 2-9: Asymmetrische Aldolreaktion zwischen 4-Nitrobenzaldehyd **86** und Cyclohexanon bzw. Aceton als Ketone mit statistischem Copolymer h -poly-**52**_{0,9}-co-**101**_{0,1} als helikal-chiraler, asymmetrischer Katalysator.^[158]



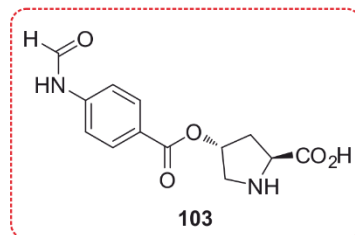
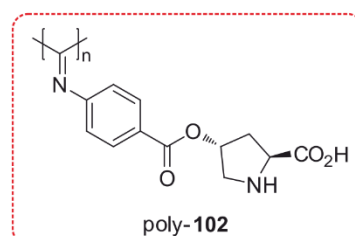
	Polymerkatalysator	Keton	Reaktionszeit	Ausbeute	<i>ee</i>
#1	h -poly- 52 _{0,9} -co- 101 _{0,1}	Cyclohexanon	24 h	11% (<i>trans</i>)	12% (2 <i>R</i> , 1' <i>S</i>)
#2	h -poly- 52 _{0,9} -co- 101 _{0,1}	Cyclohexanon	8 d	20% (<i>trans</i>)	12% (2 <i>R</i> , 1' <i>S</i>)
#3	h -poly- 52 _{0,9} -co- 101 _{0,1}	Aceton	20 h	49%	8% (<i>S</i>)
#4	poly- 52 _{0,9} -co- 101 _{0,1}	Aceton	20 h	56%	<i>rac</i>

Eine aktuelle Veröffentlichung aus dem Jahr 2017 von WU dagegen beschreibt die asymmetrische Aldolreaktion von **86** und Cyclohexanon **90** in Gegenwart von helikal-chiralem Polyisocyanid **poly-102**, welches analog zum bereits beschriebenen Acetylen **88** direkt gebundenes L-Prolin in der Seitenkette trägt. Hierbei können temperaturabhängig hohe Enantioselektivitäten von bis zu 82% *ee* erreicht werden. Ein Vergleich der Katalysen mit Monomervorstufe **103** zeigt, dass bei gleichen Reaktionsbedingungen eine stark erhöhte Diastereo- und Enantioselektivität im Falle von **poly-102** zu beobachten ist, welche auf die Anwesenheit des helikal-chiralen Polymerrückgrats zurückzuführen ist (Tabelle 2-10). Die Enantioselektivitäten entsprechen in etwa denen der L-Prolin katalysierten Reaktion.^[160]

Tabelle 2-10: Asymmetrische Aldolreaktion von 4-Nitrobenzaldehyd **86** und Cyclohexanon **90** in Gegenwart eines L-Prolin-substituierten helikal-chiralen Polymers **poly-102**.^[160]



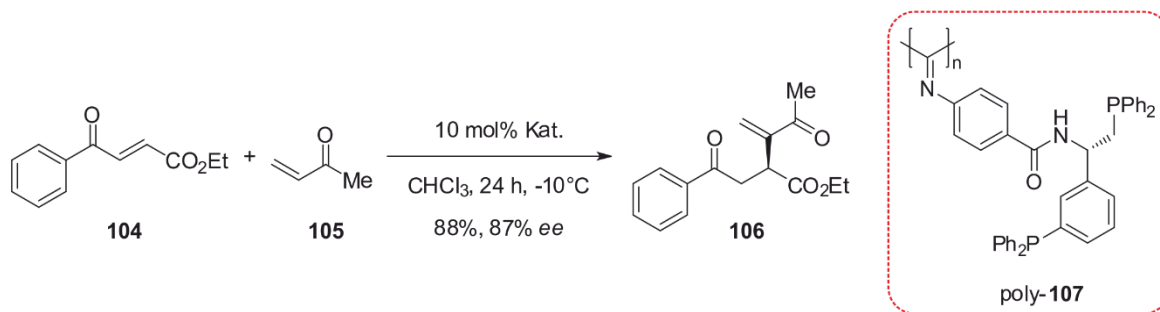
	Katalysator	Temperatur	<i>anti/syn</i>	<i>ee</i>
#1	103	RT	77/23	18%
#2	poly-102	RT	84/16	72%
#3	poly-102	-20°C	86/14	82%
#4	L-Prolin 5	RT	64/36	71%



Weiter zeigte sich, dass eine Erniedrigung der Reaktionstemperatur zu einer Erhöhung der Enantioselektivitäten führt. Bemerkenswert ist, dass die polymerkatalysierten Reaktionen auf Grund der schlechten Löslichkeit von **poly-102** unter heterogenen Bedingungen stattfinden, was in einer vereinfachten Abtrennung und Recyclebarkeit des polymeren Katalysators resultiert. Es zeigte sich außerdem, dass vor allem Katalysen an ortho-substituierten Aldehyden mit elektronenziehenden Substituenten Enantioselektivitäten von bis zu 95% *ee* bei einem *anti/syn*-Verhältnis von >20/1 erlauben.

Ein weiteres Beispiel von WU aus dem Jahr 2017 beschreibt die Verwendung helikal-chiraler, phosphanfunktionalisierter Polyisocyanide als Organokatalysatoren in der asymmetrischen Cross-Rauhut-Currier-Reaktion von Ethyl-3-benzoylacrylat **104** und Methylvinylketon **105**. Mit Hilfe des Polymers **poly-107** können hohe Enantioselektivitäten von bis zu 87% *ee* erzielt werden (Schema 2-14).

Eine Aussage über die enantioselektiven Einfluss der Helix wird allerdings nicht getroffen, da keine Untersuchungen zu dem entsprechenden Monomers durchgeführt wurden.^[161]



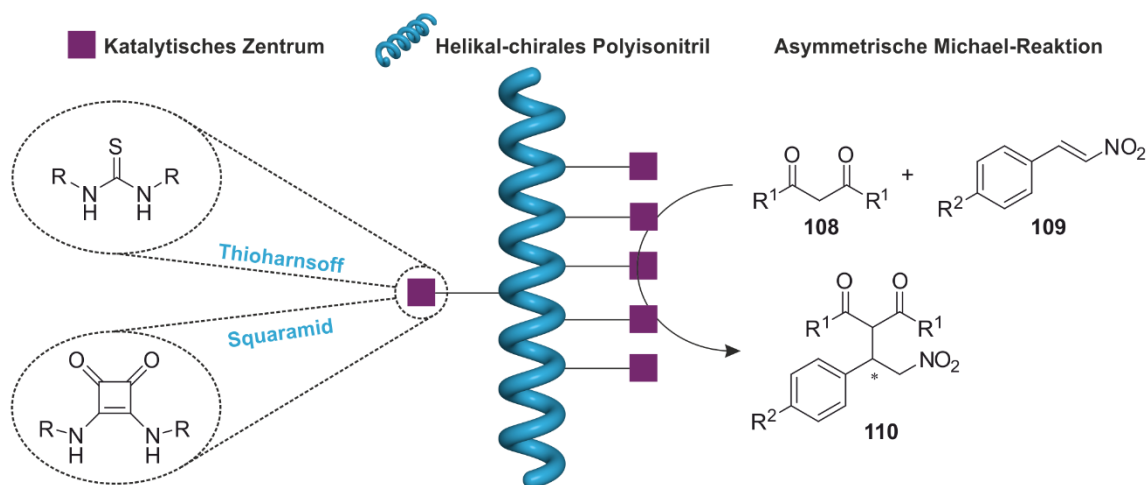
Schema 2-14: Asymmetrische Cross-Rauhut-Currier-Reaktion von Ethyl-3-benzoylacrylat **104** und Methylvinylketon **105** mit Polymer poly-**107**.^[161]

3 Aufgabenstellung

Wie einleitend erläutert, stellt der im Arbeitskreis REGGELIN entwickelte Ansatz, helikal-chirale Polymere als Organokatalysatoren in asymmetrischen Katalysen einzusetzen eine hervorragende Methode dar, die Vorteile eines rationalen Strukturdesigns niedermolekularer Katalysatoren mit der leichten Abtrennbarkeit immobilisierter oder makromolekularer Katalysatoren zu vereinen.^[23-25, 139, 162] Die asymmetrische Induktion wird dabei maßgeblich durch die chirale Mikroumgebung des helikalen Polymerrückgrats bestimmt. Polyisocyanide, als Vertreter der Klasse statisch, helikal-chiraler Polymere, eignen sich dabei dank ihrer hohen helikalen Stabilität in Lösung besonders gut als polymerer Grundkörper.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, helikal-chirale *multiple-site*-Organokatalysatoren auf Basis von Polyisocyaniden zu synthetisieren und diese hinsichtlich ihrer Wirksamkeit in asymmetrischen Katalysereaktionen zu untersuchen.

Da bifunktionale, als H-Brücken-Donatoren fungierende, Thioharnstoff- und Squaramid-Katalysatoren zu den effizientesten Organokatalysatoren für C-C-Knüpfende Reaktionen, wie z.B. Michael-Reaktionen, gehören und deren Verwendung zu hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten führt,^[62, 68, 91, 163-164] sollten diese das katalytisch aktive Strukturmotiv bei der Synthese verschiedener Polymerkatalysatoren bilden (Schema 3-1).



Schema 3-1: Helikal-chirale Polyisocyanide auf Basis von Thioharnstoffen oder Squaramiden als katalytisch aktives Zentrum für die asymmetrische Michael-Reaktion von 1,3-Diketonen **108** und Nitrostyrolen **109**.

Das von DENG publizierte Beispiel über Thioharnstoff-substituierte, helikal-chirale Polyacetylene^[149] zeigt die generelle Machbarkeit dieses Ansatzes.

Die Verwendung von Squaramiden als katalytisch aktives Element im Zusammenhang mit helikal-chiralen Polymerkatalysatoren ist dagegen noch gänzlich unbekannt in der Literatur.

Als Monomer-Grundstruktur sollten die im Arbeitskreis REGGELIN etablierten, aminosäurebasierten Monomere **61** Anwendung finden (Abbildung 3-1).^[137-138, 165-166]

Durch die Zentrochiralität der Aminosäure ist dabei zum einen ein chiraler Induktor für die Ausbildung der helikalen Überstruktur gegeben, zum anderen werden die Anforderungen der zu synthetisierenden Polymere hinsichtlich ihrer Löslichkeit durch die Anwesenheit des Decylesterrestes erfüllt.

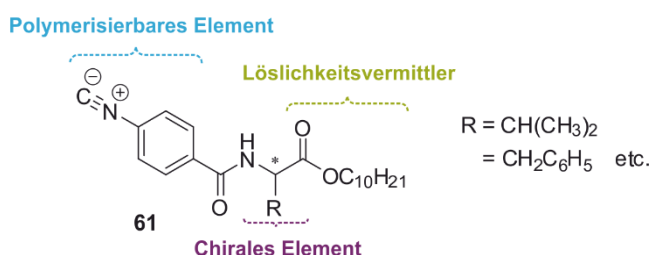


Abbildung 3-1: Im Arbeitskreis REGGELIN etablierte, aminosäurebasierte Monomere **61** mit Chiralitätszentrum und löslichkeitsvermittelndem Decylrest.^[137-138, 165-166]

Die synthetisierten Polymere sollen anschließend vergleichend auf deren Aktivität in asymmetrischen Katalysereaktionen untersucht werden, um so Aussagen über eine eventuell erhöhte Wirksamkeit einer der beiden Katalysezentren treffen zu können. Die in der Literatur für Katalysen mit Thioharnstoffen bzw. Squaramiden viel beschriebene Michael-Reaktion von 1,3-Diketonen **108** und *trans*- β -Nitrostyrolen **109** soll auch im Rahmen dieser Arbeit als Testreaktion dienen und mittels chiraler HPLC ausgewertet werden.

4 Ergebnisse

Für die Entwicklung neuartiger, asymmetrischer Polymerkatalysatoren auf Basis von Thioharnstoffen bzw. Squaramiden stehen verschiedene Zugangswege zur Verfügung.

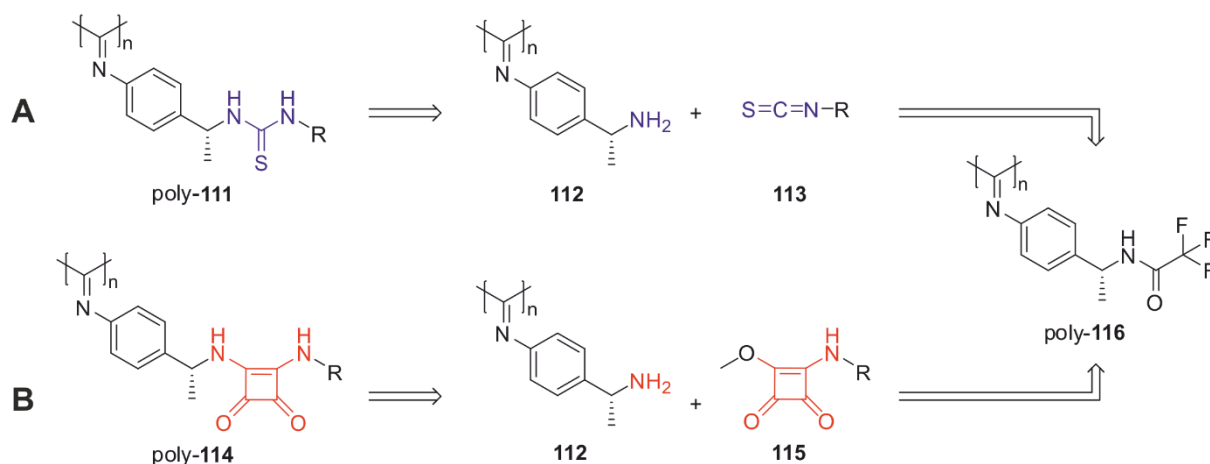
Ein besonderes Kriterium bei der Synthese Polyisocyanid-basierter Polymerkatalysatoren ist deren Löslichkeit. Dabei spielt nicht nur die Löslichkeit in den für die Katalysereaktionen gängigen Lösemitteln, sondern auch die Löslichkeit in apolaren Lösemitteln wie Toluol eine besondere Rolle, da das helikale Polyisocyanid-Rückgrat durch mehrtägiges Erhitzen in Toluol, von der kinetischen in die thermodynamisch favorisierte Konformation umgewandelt wird. Diese Anforderung wird in der Regel durch die von YASHIMA^[117, 121] und REGGELIN^[137-138, 165-166] untersuchten und verwendeten Decylester-funktionalisierten Monomere **61**, welche auch Grundlage für diese Arbeit sein sollten, abgedeckt. Ein weiteres Kriterium ist die Anwesenheit eines Chiralitätszentrums, welches für helikale Induktion während der Polymerisation erforderlich ist. Auch diese Bedingung wird durch die entsprechenden Monomere **61** erfüllt.

Für die Anbindung der katalytisch aktiven Zentren gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten. Eine Möglichkeit liegt in der Synthese sogenannter *all-in-one*-Monomere. Dabei wird das katalytisch aktive Zentrum entlang der Haupt- oder Seitenkette der chiralen, aminosäurebasierten Decylestermonomere angebracht, sodass alle relevanten Faktoren mit nur einem Monomer abgedeckt sind. Die zweite Möglichkeit besteht in der Synthese von Copolymeren. Dabei kann nicht katalytisch aktives, aber chirales Monomer **61** die relevanten Punkte Chiralität und Löslichkeit abdecken und mit einem katalytisch aktiven aber nicht chiralen Monomer copolymerisiert werden. Diese Variante geht jedoch mit einer geringeren Katalysatorbeladung pro Polymerkette einher.

Da sowohl die Bildung von Thioharnstoffen als auch von Squaramiden über eine Kupplung mit Aminen verläuft, wäre eine alternative Strategie über die Synthese eines Amin-funktionalisierten Precursor-Polymers gegeben, welches polymeranalog zu beliebig substituierten Thioharnstoff- bzw. Squaramid-Katalysatoren umgesetzt werden kann. Dieser Ansatz ist besonders attraktiv, da auf diese Weise die jeweils von Grund auf neue und damit sehr aufwendige Synthese der entsprechenden Monomerstrukturen zu umgehen wäre. Ein entsprechender synthetischer Ansatz hierzu wurde entwickelt und wird im nächsten Abschnitt erläutert.

4.1 Synthese eines polymeranalog zu funktionalisierenden Polyisonitrils poly-116

Da die Synthese von Thioharnstoffen und Squaramiden auf der Kupplung von freien Aminen mit Isothiocyanaten **113** bzw. Quadratsäureestern **115** beruht, wurde zunächst ein Ansatz gewählt, bei dem ein helikal-chirales Polyisonitril mit freier Aminogruppe **112** synthetisiert werden soll. Dieses soll als polymerer Precursor dienen, der durch polymeranaloge Umsetzung entweder zu einem aktiven Thioharnstoff- **111** oder Squaramidkatalysator **114** umgesetzt werden kann (Route **A** bzw. **B** Schema 4-1). Durch die Möglichkeit der Variation des Substitutionsmusters von Thioharnstoff bzw. Squaramid wäre so mit nur einer polymeren Grundstruktur ein schneller Zugang zu Katalysatoren mit unterschiedlichen Reaktivitäten gegeben.

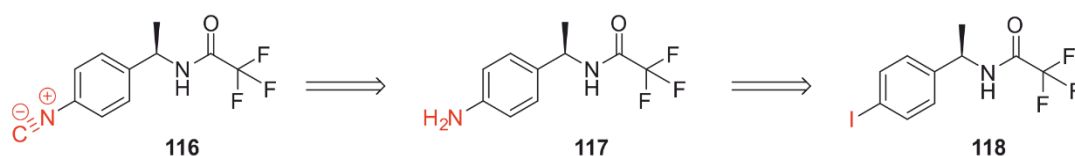


Schema 4-1: Retrosynthetische Betrachtung der polymeranalogen Umsetzung eines polymeren Precursors mit terminaler Aminogruppe **112** mit Isothiocyanaten **113** (**A**) oder Quadratsäureestern **115** (**B**) unter Bildung von Thioharnstoff- bzw. Squaramid-funktionalisierten Polymerkatalysatoren poly-111 bzw. poly-114.

Da die Polymerisation von Isonitrilen durch Amine selbst initiiert werden kann, muss das Risiko einer unkontrollierten Polymerisation durch Wahl einer geeigneten Schutzgruppe unterbunden werden. Die Einführung einer Trifluoracetamid-Schutzgruppe, die nach erfolgreicher Polymerisation polymeranalog durch Verseifung mit Kalilauge abgespalten werden kann, bietet den Vorteil, dass direkt das freie Amin gebildet wird. Die Verwendung von Schutzgruppen, deren Abspaltung unter sauren Bedingungen zur Bildung von Salzen führt, könnte dagegen zur Folge haben, dass das Polymer auf Grund von Ladungseffekten ausfällt, bevor es vollständig entschützt ist. Die quantitative Abspaltung der Schutzgruppe kann im Falle der Trifluoracetamid-Schutzgruppe leicht mittels ^{19}F -NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden.

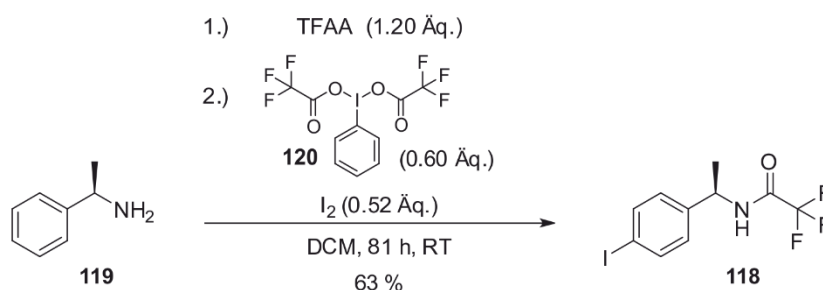
Im Gegensatz zu den eigentlich als Grundmotiv zu verwendenden aminosäurebasierten Monomerstrukturen **61** wurde in diesem Fall (*R*)-1-Methylbenzylamin **119** als alternativer, chiraler Grundbaustein gewählt. Die Vorteile sind hierbei vor allem eine kurze Synthesesequenz sowie die räumliche Nähe der terminalen Aminogruppe und damit auch dem entsprechenden Katalysezentrum zum Polymerrückgrat. Je geringer der Abstand ist, desto stärker sollte der induktive Einfluss der chiralen Mikroumgebung der Helix auf die zu katalysierende Reaktionen sein. Neben dem Einfluss der Helix besteht außerdem die Möglichkeit, dass das stereogene Zentrum in **119** selbst einen Einfluss auf die asymmetrische Induktion hat, da diese ebenfalls in direkter Nähe zum Katalysezentrum liegt.

Isonitrile sind durch Dehydratisierung von Formamiden zugänglich. Diese wiederum können durch Formylierung von Aminen erhalten werden. Da Amine Kupfer-katalysiert aus Halogeniden hergestellt werden können, stellt das literaturbekannte Iodid **118** eine einfach zugängliche Ausgangsverbindung für die Herstellung von Monomer **116** dar (Schema 4-2).



Schema 4-2: Retrosynthetische Analyse von (*R*)-*N*-(1-(4-Isocyanophenyl)ethyl)-2,2,2-Trifluoroacetamid **116**.

Die Synthese der iodierten Ausgangsverbindung **118** erfolgte nach einer Literaturvorschrift in einer Eintopf-Reaktion ausgehend von (*R*)-1-Methylbenzylamin **119** mit Trifluoroacethanhydrid (TFAA) und hypervalentem Iod (BTI) **120** (Schema 4-3).^[167]

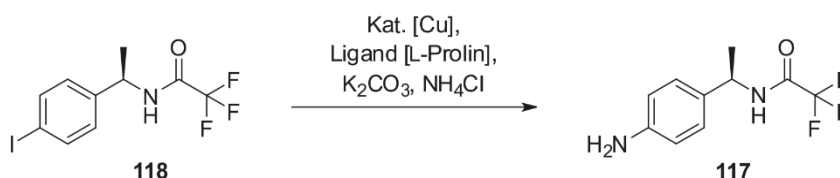


Schema 4-3: Eintopf-Reaktion von Trifluoroacetamid-geschütztem (*R*)-*N*-(1-(4-Iodophenyl)-ethyl)-2,2,2-Trifluoroacetamid **118**.^[167]

Wird das Volumen der organischen Phase, im Gegensatz zur Literaturvorschrift, nach wässriger Aufarbeitung lediglich reduziert, fällt das Produkt aus und kann nach einfacher Filtration rein mit einer Ausbeute von 63% isoliert werden. Dies entspricht einer Steigerung der in der Literatur nach Umkristallisation erhaltenen Ausbeute um 17%.^[167]

Die Überführung des arylischen Iodids **118** in das entsprechende Amin **117** erfolgte in Anlehnung an die Literatur über eine Buchwald-Hartwig ähnliche, Kuper-katalysierte Kreuzkupplung mit Ammoniumchlorid als Stickstoffquelle.^[168] Dabei zeigte sich, dass unter den in der Literatur angegebenen Bedingungen mit 20 mol% CuI und 30 mol% L-Prolin als Ligand, **117** lediglich mit einer Ausbeute von 23% erhalten wurde (Tabelle 4-1 #1). Nach säulenchromatographischer Reinigung konnten 67% des Edukts sauber reisoliert werden, sodass die schlechte Ausbeute auf den geringen Umsatz zurückzuführen ist. Die Verwendung äquimolarer Mengen Katalysator führte immerhin zu einer Erhöhung der Ausbeute auf 44% in der Hälfte der Zeit (#2). In diesem Fall konnte jedoch kein unumgesetztes Edukt isoliert werden, was die weiterhin mäßige Ausbeute erklären würde.

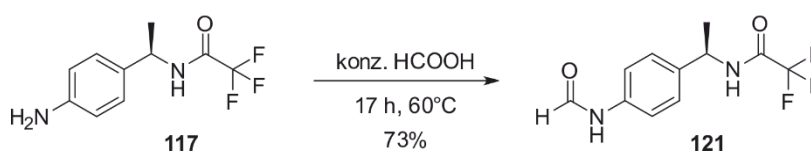
Tabelle 4-1: Getestete Bedingungen zur Synthese von *R*-*N*-(1-(4-Aminophenyl)ethyl)-2,2,2-Trifluoracetamid **117**.^[168]



	CuI / Äq.	L-Prolin / Äq.	NH ₄ Cl / Äq.	K ₂ CO ₃ / Äq.	Lösemittel	Reaktionszeit	Ausbeute
#1	0.20	0.40	1.30	3.00	DMSO/H ₂ O (v/v 19/1)	4 d	23%
#2	1.10	2.20	1.30	3.00	DMSO/H ₂ O (v/v 19/1)	40 h	44%

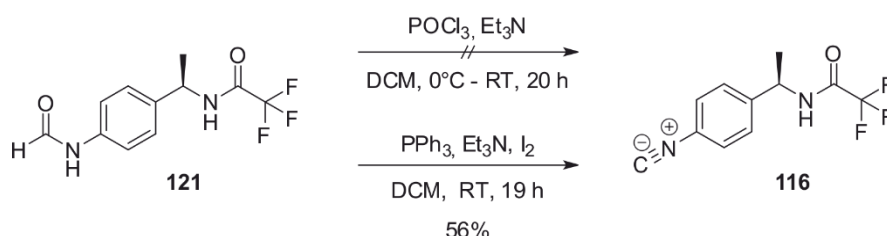
Der von ZUCKERMANN bereits publizierte, alternative Zugangsweg über die Reduktion des Nitroanalogons von **117** stellt auf Grund der schlechten kommerziellen Verfügbarkeit und des hohen Preises von (*R*)-1-Methyl-4-nitrobenzylamin-Hydrochlorid als Ausgangsverbindung keine geeignete Alternative dar.^[169] Auch die Synthese der nitrierten Vorstufe, durch selektive Nitrierung von **119** in *para*-Position ist nicht trivial und daher unpraktikabel.

Die weitere Umsetzung zum Formamid **121** erfolgte in Anlehnung an ein bekanntes Protokoll durch Erhitzen **117** in konz. Ameisensäure.^[170] Nach mehrmaliger Umkristallisation aus Ethanol/Petrolether kann das Produkt elementaranalysenrein mit einer hohen Ausbeute von 73% isoliert werden (Schema 4-4).



Schema 4-4: Synthese von (*R*)-*N*-(1-(4-Formamidophenyl)ethyl)-2,2,2-Trifluoracetamid **121**.^[170]

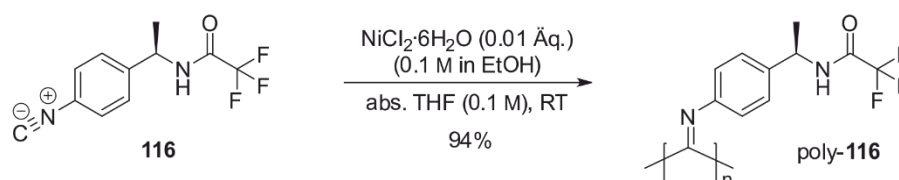
Für die Dehydratisierung von Formamiden zu Isonitrilen stehen verschiedene Reagenzien zur Verfügung. Die Verwendung von Phosphoroxychlorid in Gegenwart von Triethylamin ist in der Literatur vielfach beschrieben und liefert zumeist gute Ausbeuten.^[171] Im Falle der literaturunbekannten Umsetzung zu Produkt **116** konnte jedoch kein Produkt isoliert werden (Schema 4-5).



Schema 4-5: Synthese von (*R*)-*N*-(1-(4-Isocyanophenyl)ethyl)-2,2,2-Trifluoroacetamid **116**.^[171-172]

Säulenchromatographisch konnten zwar Nebenprodukte isoliert werden, zugehörige Strukturen konnten jedoch nicht aufgeklärt werden. Ein alternativer Zugang zu Isonitrilen ist durch die Verwendung von Triphenylphosphan, elementarem Iod und Triethylamin gegeben.^[172] Es zeigte sich, dass auch hier Nebenprodukte gebildet wurden, jedoch verlief die Reaktion wesentlich sauberer und das Produkt konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit einer Ausbeute von 56% isoliert werden.

Nach erfolgreicher Synthese des Monomers wurde dieses nach einem bekannten Polymerisationsprotokoll für Aminosäure-basierte Isonitrile mit NiCl₂·6H₂O als Katalysator polymerisiert (Schema 4-6).^[121, 125] Hierzu wurde das Monomer in absolutem THF (0.1 M) gelöst und durch Zuspitzen von 0.01 Äq. NiCl₂·6H₂O, gelöst in EtOH (0.1 M), initiiert. Durch ein Monomer zu Initiator-Verhältnis von 1/100 wurde die Kettenlänge auf 100 Wiederholungseinheiten pro Polymerkette eingestellt.



Schema 4-6: Polymerisation von (*R*)-*N*-(1-(4-Isocyanophenyl)ethyl)-2,2,2-Trifluoroacetamid **116** mit Ni(II)Cl₂·6H₂O als Katalysator.

Da sich poly-**116** auf Grund seiner erhöhten Polarität nicht in Methanol fällen lässt, wurde die Polymerisationslösung zunächst durch Zugabe von MeOH gequench und das Polymer anschließend durch Eintropfen in Petrolether gefällt. Nach Gefriertrocknung aus DMSO konnte poly-**116** mit einer sehr hohen Ausbeute von 94% in Form eines grünen Feststoffes isoliert

werden. Löslichkeitsversuche zeigten, dass poly-**116** lediglich in polareren Lösemitteln wie DCM, THF, MeOH oder DMSO löslich ist.

Zur weiteren Charakterisierung wurden die relativen Molekulargewichtsverteilungen mit Hilfe der GPC, unter Verwendung eines Polystyrol-Standards bestimmt (Abbildung 4-1).

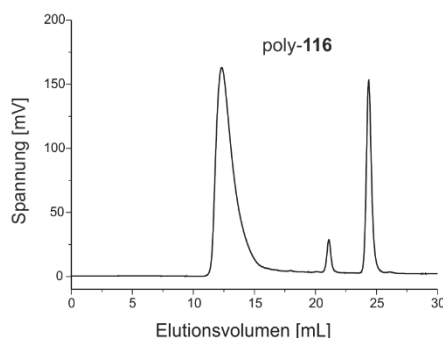


Abbildung 4-1: GPC-Chromatogramm von poly-**116** gemessen in THF/0.1 w-% TBAB.

Die Analyse des Chromatogramms ergab eine quasi monomodale Polymerverteilung. Lediglich ein kleineres Signal bei ca. 22 mL spricht für einen geringen Anteil oligomeren Polymers. Bei einer ideal verlaufenden Polymerisation sollte, unter der Annahme, dass wie durch das Katalysator-/Monomer-Verhältnis vorgegeben 100-mere gebildet wurden, das theoretische mittlere Molekulargewicht M_w von poly-**116** bei $2.4 \cdot 10^4 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ liegen. Tatsächlich lieferte die Auswertung der GPC einen weit höheren Wert von $7.98 \cdot 10^5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$. Diese Diskrepanz, welche im Bereich von über einer Zehnerpotenz liegt, ist auf die Unzulänglichkeit der Referenzierung zurückzuführen. Die Trennung über eine GPC-Säule erfolgt auf Grund der hydrodynamischen Volumina der jeweiligen Polymere. Dabei kann das hydrodynamische Volumen des als Knäuel vorliegenden Polystyrol-Standards nicht mit dem der vermessenen Polyisonitrile gleichgesetzt werden. Diese nehmen auf Grund ihrer helikalen Überstruktur eine stäbchenförmige Gestalt ein, weshalb durch das größere hydrodynamische Volumen ein höheres Molekulargewicht vorgetäuscht wird.

Für die chiroptische Analyse des Polymers wurden CD-spektroskopische Untersuchungen durchgeführt. Hierzu wurde eine verdünnte Lösung des Polymers in MeOH vermessen (Abbildung 4-2).

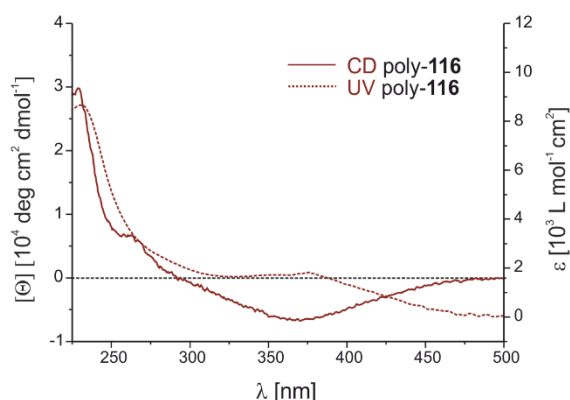
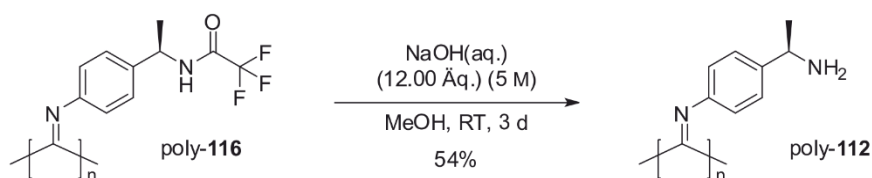


Abbildung 4-2: CD- und UV/Vis-Spektrum von poly-116 in MeOH bei 20°C (nicht annealt).

Das gezeigte CD-Spektrum zeigt einen Cotton-Effekt bei $\lambda \approx 370 \text{ nm}$, welcher dem $n\text{-}\pi^*$ -Übergang der Imino-Chromophore entlang der Polymerkette zuzuordnen ist.^[114, 118] Mit einem Wert von $[\Theta] \approx -8000 \text{ deg}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{dmol}^{-1}$ für die molare Elliptizität ist bestätigt, dass in diesem Falle eine Helix mit bevorzugtem Drehsinn gebildet wurde. Um zunächst die prinzipielle Durchführbarkeit der Entschützung zu testen, wurde an dieser Stelle auf den Prozess des Annealings verzichtet.

Für die polymeranaloge Verseifung der Trifluoracetamid-Schutzgruppe wurde poly-116 in Anlehnung an ein Entschützungsprotokoll in MeOH gelöst und mit $\text{NaOH}_{(\text{aq.})}$ (4 M) versetzt.^[173-174] Nach erfolgter Entschützung wurde die Lösung in das 10-fache Volumen dest. Wasser gegeben, um das Polymer zu fällen. Dieses wurde intensiv mit Wasser gewaschen, um Reste von Na-Trifluoracetat zu entfernen und aus DMSO lyophilisiert. Das entschützte Polymer poly-112 konnte jedoch auf Grund der geringen Löslichkeit und den damit verbundenen Schwierigkeiten bei der Isolierung nur mit einer Ausbeute von 54% isoliert werden (Schema 4-7). Das isolierte Polymer war in allen gängigen Lösemitteln unlöslich. Lediglich in THF, DMSO und MeOH konnten geringe Mengen, teils nach Erhitzen, gelöst werden.



Schema 4-7: Polymeranaloge Entschützung von poly-116 mit $\text{NaOH}_{(\text{aq.})}$ in MeOH.

Ein Vergleich der ^{19}F -NMR-Spektren, des geschützten Polymers poly-116 mit dem entschützten Polymer poly-112, bestätigte die vollständige Entschützung an Hand der vollständigen Abwesenheit der Fluorsignale bei -72.77 ppm. Ein weiteres Indiz für die vollständige Verseifung ist außerdem durch die Optik der lyophilisierten Polymere gegeben (Abbildung 4-3).

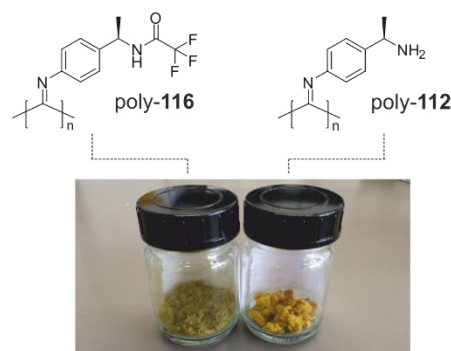
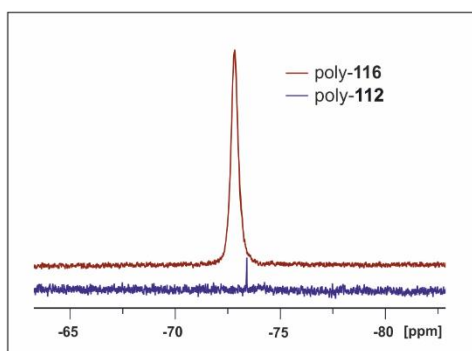


Abbildung 4-3: Vergleich der ^{19}F -NMR-Spektren (DMSO- d_6 , 282 MHz, 300 K) von poly-**116** (rot) und poly-**112** (blau) (links) sowie deren optischer Unterschied (rechts).

Eine Analyse von poly-**112** mittels GPC war auf Grund der geringen Löslichkeit in THF nicht möglich. Zwar besteht theoretisch auch die Möglichkeit GPC-Messungen in alternativen Lösemitteln wie z.B. DMF durchzuführen, allerdings war auch dies auf Grund der Unlöslichkeit selbst in DMF nicht möglich. Die Untersuchung der chiroptischen Eigenschaften erfolgte in einer verdünnten MeOH-Lösung, wobei die Umkehr des Vorzeichens der molaren Elliptizität eine Helixumkehr indizierte. Zusätzlich ist ein hypsochrmer Shift der molaren Elliptizitätsmaxima von $\lambda \approx 370$ nm auf $\lambda \approx 354$ nm zu beobachten (Abbildung 4-4). Im Falle des entschützten Polymers ist die molare Elliptizität mit $[\Theta] \approx 2800$ deg cm^2 dmol^{-1} nur schwach ausgeprägt. Eine eventuelle Maximierung durch Annealing war jedoch auch hier auf Grund der schlechten Löslichkeit nicht möglich.

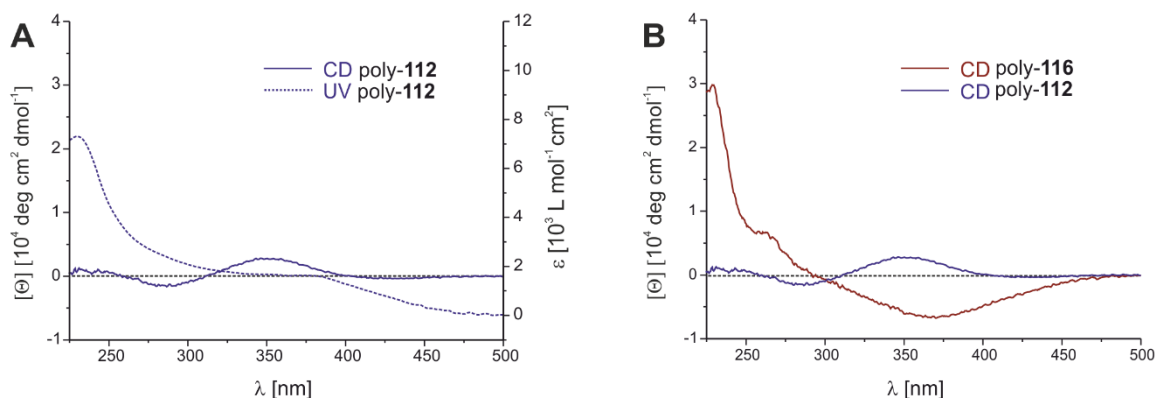
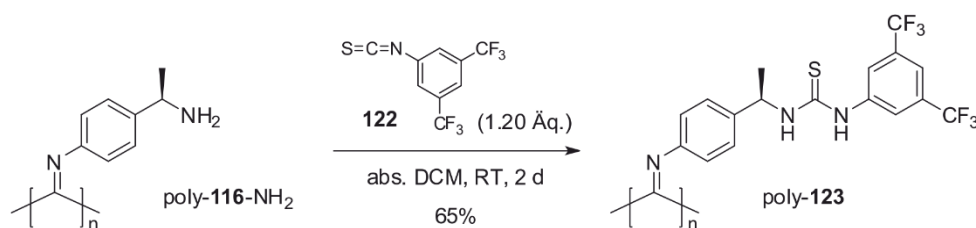


Abbildung 4-4: CD- und UV/Vis-Spektrum von poly-**112** in MeOH (nicht annealt) (A) und Vergleich der CD-Spektren von poly-**116** in MeOH und poly-**112** in MeOH jeweils bei 20°C (nicht annealt) (B).

Trotz der geringen Löslichkeit des erhaltenen Polymers in sämtlichen Lösemitteln sowie des schwachen Cotton-Effekts wurde versuchsweise die Umsetzung mit hochreaktiven 3,5-Bis(trifluormethyl)-isothiocyanat **122** getestet (Schema 4-8). Auf Grund der hohen Reaktivität war davon auszugehen, dass die Reaktion trotz der geringen Löslichkeit

vonstattengeht und das Polymer mit steigendem Umsatz nach und nach in Lösung geht. Als Lösemittel wurde DCM gewählt, da poly-**112** in diesem zumindest teilweise löslich war.



Schema 4-8: Polymeranaloge Umsetzung von poly-**116** mit **122** zum entsprechenden Thioharnstoff-funktionalisierten Polymer poly-**123**.

Tatsächlich zeigte sich, dass sich die Suspension bereits nach kurzer Zeit in eine schlierige Lösung gewandelt hat. Die Lösung wurde im Vakuum eingengt, der Rückstand in THF aufgenommen und das Polymer im 10-fachen Volumen dest. Wasser gefällt. Das Polymer wurde durch Filtration isoliert und der Vorgang wiederholt. Die Ausbeute von 65% ist ein klares Indiz dafür, dass **122** erfolgreich an das freie Amin addiert wurde. Löslichkeitsversuche zeigten jedoch, dass das Polymer nach der zweiten Fällung sowohl in allen gängigen Lösemitteln als nun auch in THF vollkommen unlöslich war. Eine Analyse mittels GPC, NMR- oder CD-Spektroskopie konnte daher nicht durchgeführt werden. Es lässt sich daher auch keine Aussage über den Grad der polymeranalogen Funktionalisierung treffen. Lediglich IR-spektroskopisch konnte die Zuordnung der Thioharnstoff-Bande bei $\tilde{\nu} = 1133 \text{ cm}^{-1}$ getroffen werden, welche die Bildung von poly-**123** bestätigt.

Obwohl die Synthese eines polymeranalog zu funktionalisierenden Precursor-Polymers mit poly-**116** bzw. poly-**112** erfolgreich war und auch die anschließende Umsetzung zum gewünschten Erfolg führte, wurde dieser Ansatz auf Grund der unzufriedenstellenden Eigenschaften der Polymere, vor allem bezüglich der Löslichkeit nicht weiterverfolgt. Zwar könnte die Kupplung mit einem Isothiocyanat, dessen Rest bessere löslichkeitsvermittelnde Eigenschaften aufweist Abhilfe bringen, allerdings ist dadurch die freie Variabilität der Kupplungspartner und damit auch die der zu generierenden Katalysatoren stark eingeschränkt, was die Attraktivität der Methode stark vermindert.

4.2 Synthese helikal-chiraler Polymerkatalysatoren

Die Synthese von Monomeren, die sowohl ein Chiralitätszentrum für die helikale Induktion bei der Polymerisation sowie für die asymmetrische Induktion während der Katalyse, als auch ein katalytisch aktives Zentrum enthalten, bieten den Vorteil, dass so stereoreguläre *multiple-site*-Polymere mit der maximalen Katalysatorbeladung von 100% erhalten werden könnten. Neben chiralen Verbindungen wie beispielsweise (*R*)-1-Methylbenzylamin **119**, stellen Aminosäuren einen weiteren Grundbaustein für die Synthese enantiomerenreiner Monomere dar. Da die Synthese aminosäurebasierter Polyisocyanide bereits literaturbekannt und von den Gruppen um YASHIMA und REGGELIN et al. etabliert worden ist, wurden diese als Leitstruktur für die folgenden Zielverbindungen gewählt.^[117, 121, 125, 137] Mittels Veresterung mit langkettigen, aliphatischen Alkoholen wie *n*-Decanol am O-Terminus der Aminosäure soll eine erhöhte Löslichkeit der erhaltenen Polymere in gängigen Lösemitteln wie Dichlormethan oder THF, aber auch in apolaren Lösemitteln wie Toluol erzielt werden. Vor allem letzteres ist bei der Synthese von Polyisocyaniden von besonderer Bedeutung, da diese nach erfolgreicher Polymerisation noch durch thermisches Behandeln in Toluol von der kinetischen in die thermodynamisch favorisierte Konformation umgewandelt werden müssen. Eine entsprechende Funktionalisierung der Monomere mit Thioharnstoffen bzw. Squaramiden kann basierend auf der Leitstruktur **61** entweder innerhalb der Monomer-Hauptkette oder der Seitenkette erfolgen. Beide Varianten wurden untersucht und werden in den folgenden Kapiteln vorgestellt. Dabei werden im Folgenden jeweils zunächst die Synthesen der Thioharnstoff-basierten Monomere und anschließend die Synthesen der strukturäquivalenten Squaramid-Monomere beschrieben.

4.2.1 Funktionalisierung mit katalytisch aktiven Zentren in der Monomer-seitenkette

In diesem Kapitel sollen die Synthesen von Monomeren vorgestellt werden, welche Thioharnstoff- bzw. Squaramid-Funktionalitäten in der Seitenkette aufweisen. Um dies zu realisieren wurden zwei unterschiedliche, auf den Aminosäuren L-Phenylalanin und L-Lysin basierende Monomere **124** bzw. **125**, entwickelt (Abbildung 4-5). Die terminale Seite des katalytischen Zentrums sollte jeweils mit einer 3,5-Bistrifluormethylgruppe funktionalisiert werden, da sich diese auf Grund ihrer elektronenziehenden Eigenschaften in Katalysen mit niedermolekularen Thioharnstoffen und Squaramiden wie z.B. **13** und **24** (Vgl. Abbildung 2-10 Kapitel 2.3) als besonders aktivierend erwiesen hat.^[37, 64, 68]

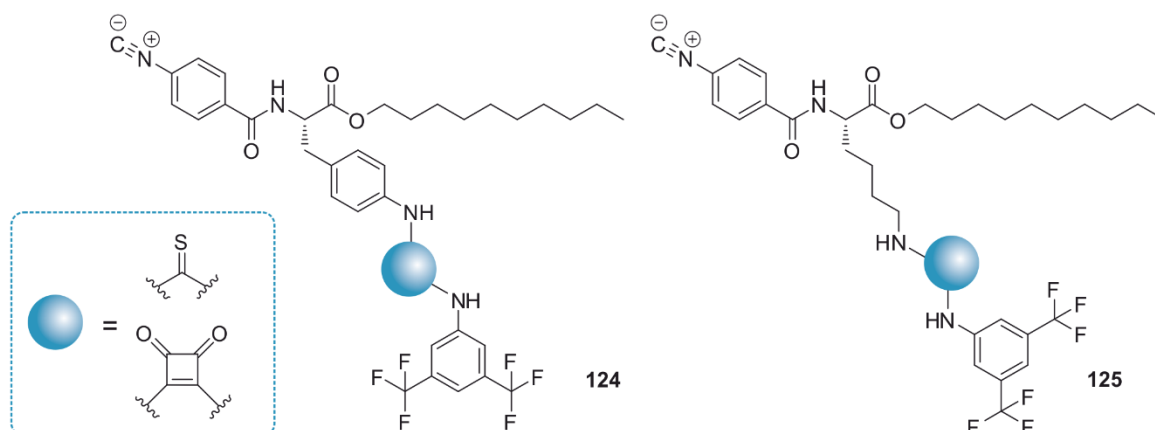
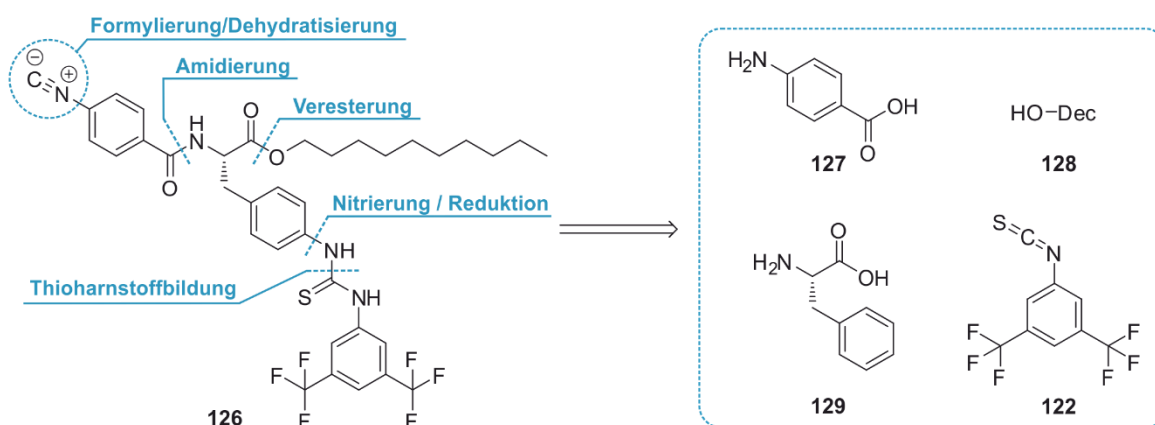


Abbildung 4-5: Schematische Darstellung der herzustellenden Seitenketten-funktionalisierten Thioharnstoff- bzw. Squaramid-Monomere **124** und **125** basierend auf L-Phenylalanin und L-Lysin.

4.2.1.1 Synthese eines L-Phenylalanin-basierten Thioharnstoff-Monomers **126**

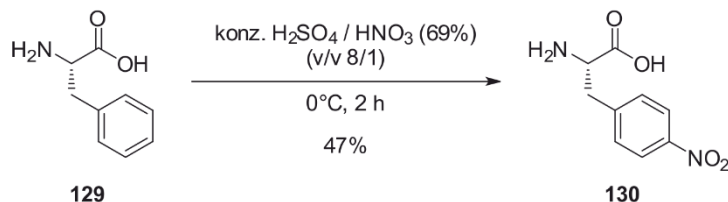
Im Falle der Phenylalanin-basierten Monomere **124** muss zunächst eine freie Aminogruppe in *para*-Position des Phenylalanin-Aromaten eingeführt werden, an der durch Kupplung der entsprechende Thioharnstoff oder das Squaramid gebildet werden kann. Diese kann durch Nitrierung von Phenylalanin und anschließende Reduktion aufgebaut werden. Eine vollständige retrosynthetische Analyse der Thioharnstoff-basierten Zielstruktur **126** ist in Schema 4-9 gezeigt und lässt sich auf die kommerziell verfügbaren Grundstoffe 4-Aminobenzoesäure **127**, *n*-Decanol **128**, L-Phenylalanin **129** und 3,5-Bistrifluormethyl-Isothiocyanat **122** zurückführen.



Schema 4-9: Retrosynthetische Analyse des auf L-Phenylalanin-basierenden Thioharnstoff-Monomers **126**.

Für den Aufbau des zu funktionalisierenden Grundgerüsts wurde zunächst kommerziell erwerbliches L-Phenylalanin **129** in *para*-Position nitriert und anschließend an der freien Säuregruppe mit *n*-Decanol Fischer-verestert.

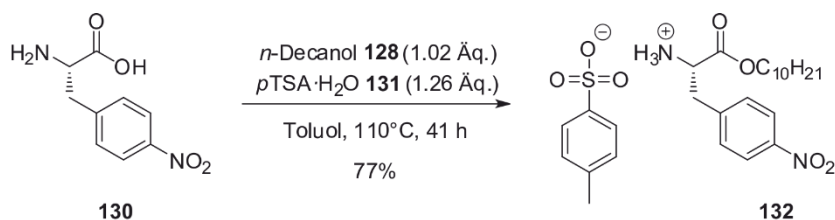
Die Synthese von L-4-Nitrophenylalanin **130** ist literaturbekannt und erfolgte unter Nitrierbedingungen in Gegenwart von konz. Schwefelsäure und Salpetersäure (69%) (Schema 4-10).^[175]



Schema 4-10: Synthese von L-4-Nitrophenylalanin **130**.^[175]

Die Neutralisation der wässrigen Reaktionsmischung, bei der das Produkt **130** ausfällt, erfolgte im Gegensatz zur Literatur nicht durch Zugabe von festem Ammoniumcarbonat, sondern durch langsames Zutropfen von konz. Ammoniak-Lösung bei 0°C. Dies verhindert starkes Schäumen auf Grund von CO₂ Freisetzung und lässt eine schnellere Aufarbeitung zu. Die Messung des Drehwertes zeigte, dass auch unter diesen Bedingungen eine Racemisierung des Produktes ausbleibt. Das Produkt **130** kann nach Filtration und Umkristallisation aus Wasser mit einer Ausbeute von 47% isoliert werden.

Die anschließende Veresterung mit *n*-Decanol **128** erfolgte unter Zugabe von *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat **131** am Wasserabscheider.

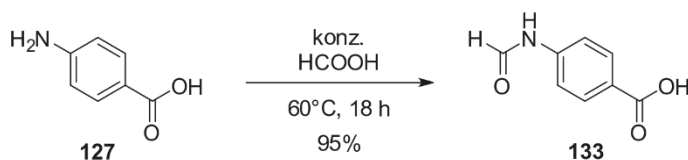


Schema 4-11: Synthese von L-(4-Nitrophenylalanin)decylesterammoniumtosylat **132**.

Durch Auskochen des öligen Rohproduktes mit einer Mischung aus Petrolether und Diethylether (v/v 1/6) flockt das gebildete Tosylat-Salz **132** als farbloser Feststoff aus und kann rein mit einer guten Ausbeute von 77% isoliert werden.

Da es sich bei Isonitrilen um empfindliche Verbindungen handelt und chemische Umsetzungen in Gegenwart dieser häufig schwierig sind, sollte die Dehydratisierung zum Monomer **126** idealerweise erst auf der letzten Stufe erfolgen. Isonitrile können durch Dehydratisierung von Formamiden synthetisiert werden, weshalb die direkte Amidierung von L-(4-Nitrophenylalanin)decylesterammoniumtosylat **132** mit bereits formylierter Aminobenzoesäure **133** als schneller Zugang zu Formamid **136** betrachtet wurde.

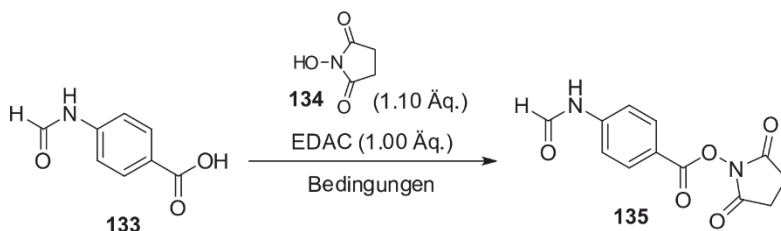
4-Aminobenzoesäure **127** konnte entsprechend der Literatur durch einfaches Rühren des entsprechenden Amins **127** bei 60°C in konz. Ameisensäure hergestellt werden.^[170] Durch Fällung in Wasser wird **133** in fast quantitativer Ausbeute, sowie mit hoher Reinheit isoliert (Schema 4-12). Die Ausbeute liegt mit 95% dabei nochmals 5% höher als die der Literatur.^[170]



Schema 4-12: Synthese von 4-Formamidobenzoic acid **133**.^[170]

Mit der Umsetzung von 4-Formamidobenzoic acid **133** mit EDAC und *N*-Hydroxysuccinimid **134** zum literaturunbekannten HoSu-Aktivester **135** gelang es einen, im Vergleich zur freien Aminobenzoesäure, stark reaktiven, lagerstabilen Precursor für die Kupplung mit verschiedenen Aminen zu synthetisieren (Tabelle 4-2).

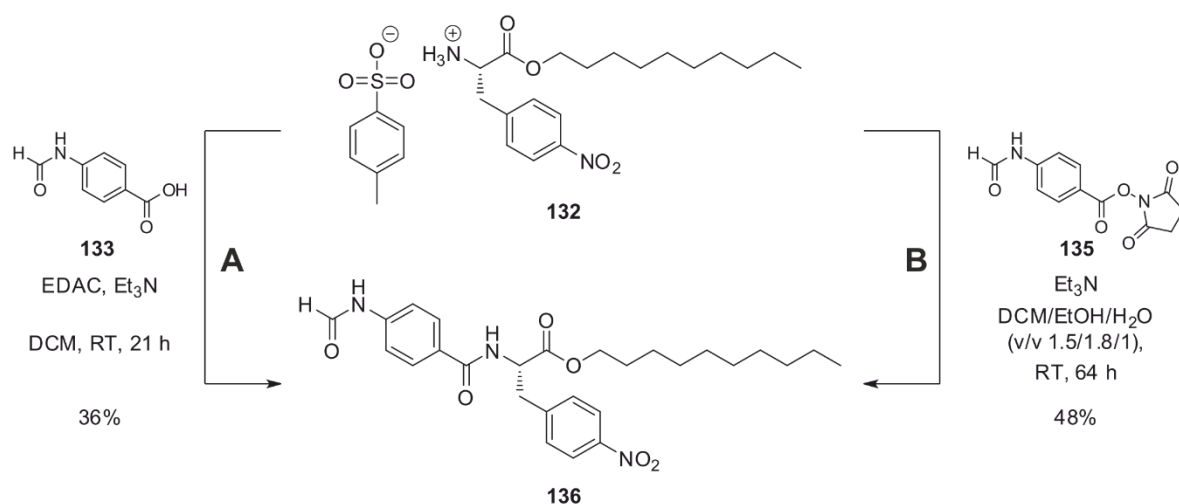
Tabelle 4-2: Synthese von *N*-Succinimidyl-4-Formamidobenzoat **135** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.



	Lösemittel	Reaktionszeit	Base / Äq.	Ausbeute
#1	THF	48 h	Et ₃ N (3.00 Äq.)	67%
#2	DMF	19 h	-	91%

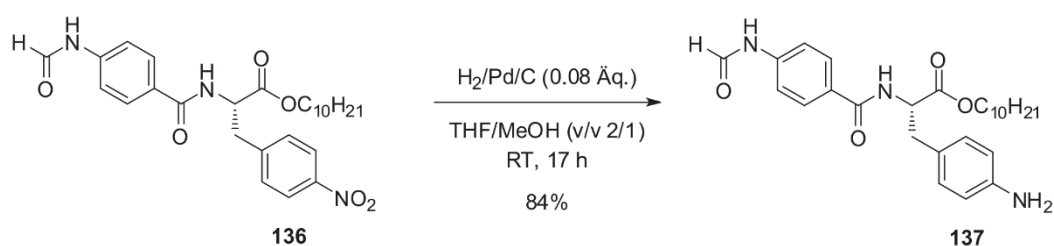
Es zeigte sich, dass die Variation des Lösemittels einen erheblichen Einfluss auf die Ausbeute der Reaktion hat. Obwohl die dünnschichtchromatographische Analyse des Reaktionsumsatzes, sowohl bei der Reaktion in THF als auch bei der Reaktion in DMF einen vollständigen Umsatz indizierte, konnte die isolierte Ausbeute bei einem Lösemittelwechsel von 67% auf 91% gesteigert werden. Dies ist auf die vereinfachten Bedingungen der Aufarbeitung zurückzuführen. Im Falle der in THF durchgeführten Reaktion wurde das Rohprodukt zur Entfernung überschüssiger Reagenzien durch wässrige Aufarbeitung gereinigt. Dagegen reichte es die DMF Lösung lediglich in einen Überschuss dest. Wasser zu geben, wobei **135** fast vollständig, elementaranalysenrein ausfiel.

Für die Amidierung zum Produkt **136** wurden vergleichend die direkte Kupplung mit der freien Säure **133** und die Kupplung mit Aktivester **135** untersucht (Schema 4-13).



Schema 4-13: Vergleichende Synthese zur Herstellung von **136** über direkte Amidkupplung mit 4-Aminobenzoesäure **133** (A) und *N*-Succinimidyl 4-Formamidobenzoate **135** (B).

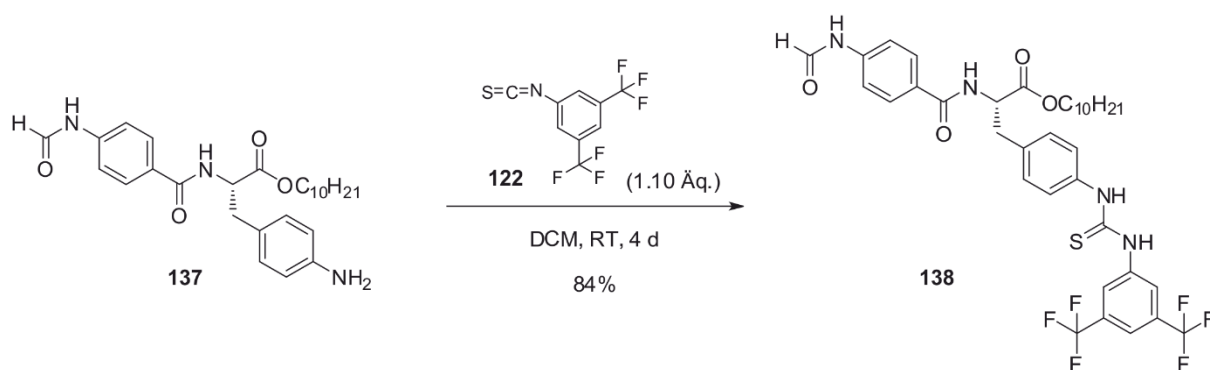
Die direkte Kupplung mit **133** und EDAC als Kupplungsreagenz verlief lediglich mit einer moderaten Ausbeute von 36%, wohingegen die Kupplung mit dem reaktiveren Aktivester **135** immerhin eine Ausbeutesteigerung auf 48% zuließ. Zu beachten ist allerdings, dass auch die Reaktionszeit mit 64 Stunden wesentlich länger war. Obwohl die Route des Aktivesters mit einer längeren Reaktionszeit und einem zusätzlichen Syntheseschritt einhergeht, ist diese zu bevorzugen, da **135** schnell, im Multigramm-Maßstab und ausgehend von preiswerten Reagenzien hergestellt werden kann. Die Reduktion der aromatischen Nitrogruppe mit Wasserstoff an Palladium auf Aktivkohle (10%) wurde nach einem Standardprozedere durchgeführt und führte, nach säulenchromatographischer Aufreinigung, erneut zu einer hohen Ausbeute von 84% (Schema 4-14).



Schema 4-14: Synthese von *N*-(4-Formamidobenzoyl)-L-(4-Aminophenylalanin)decylester **137** durch Reduktion mit Wasserstoff an Palladium auf Aktivkohle (10%).

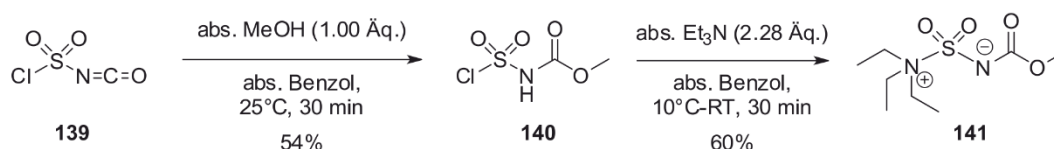
Nach zusätzlicher Aufreinigung kann das Produkt **137** zwar elementaranalysenrein isoliert werden, allerdings erlaubt die ausreichende Reinheit des Rohproduktes auch eine direkte Umsetzung in der darauffolgenden Bildung des Thioharnstoffs.

Kommerziell erhältliches 3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl-Isothiocyanat **122** wurde mit **137** umgesetzt, wobei nach säulenchromatographischer Aufreinigung die Monomervorstufe **138** rein und mit einer sehr guten Ausbeute von 84% erhalten wurde (Schema 4-15).



Schema 4-15: Synthese von *N*-(4-Formamidobenzoyl)-*L*-(4-(3-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-thioureido)phenyl)alanin)decylester **138**.

Obwohl aromatische Amine eine vergleichsweise niedrige Nukleophilie aufweisen, ist die Bildung von **138** auf Grund der hohen Reaktivität des Isothiocyanats **122** stark begünstigt. Generell gibt es eine Vielzahl bekannter Dehydratisierungsreagenzien zur Synthese von Isonitrilen. Die Verwendung von Phosphoroxychlorid in Gegenwart von Triethylamin als Base ist dabei eine der meist verwendeten Systeme, aber auch das sogenannte Burgess-Reagenz **141** hat sich als ein effizientes und vielseitig einsetzbares Reagenz dargestellt.^[176] Die Synthese von **141** erfolgte nach einer Literaturvorschrift über zwei Schritte (Schema 4-16).^[177]

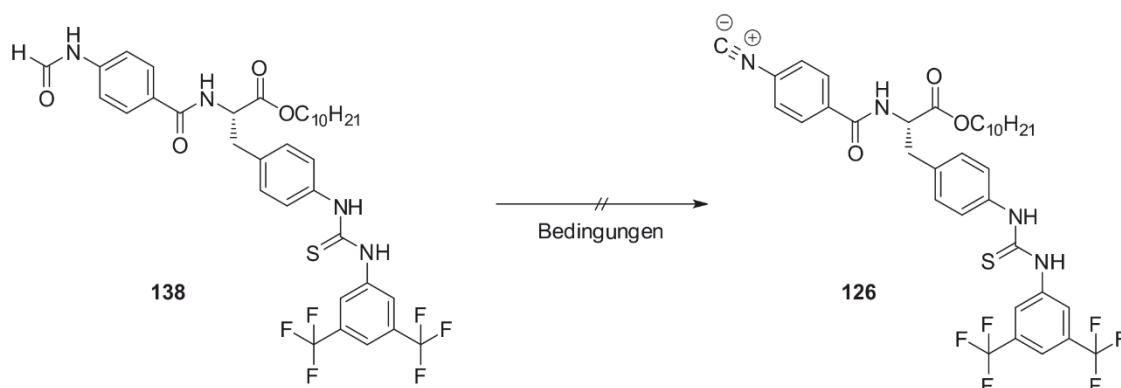


Schema 4-16: Zweistufige Synthese des Burgess-Reagenz (Methyl-*N*-(Triethylammonium-sulfonyl)carbamate) **141** ausgehend von Chlorsulfonylisocyanat **139**.^[177]

Zunächst wurde Methanol an Chlorsulfonylisocyanat **139** unter Ausbildung des Carbamats **140** addiert. Durch Zutropfen von kaltem Hexan zu der Reaktionslösung kristallisiert das Produkt aus und konnte direkt in der Folgestufe eingesetzt werden. Durch Addition von Triethylamin wurde **141** als inneres Salz gebildet, welches nach Filtration des, als Nebenprodukt entstehenden, Triethylamin-Hydrochlorids durch einfache Entfernung des Lösemittels erhalten wird.

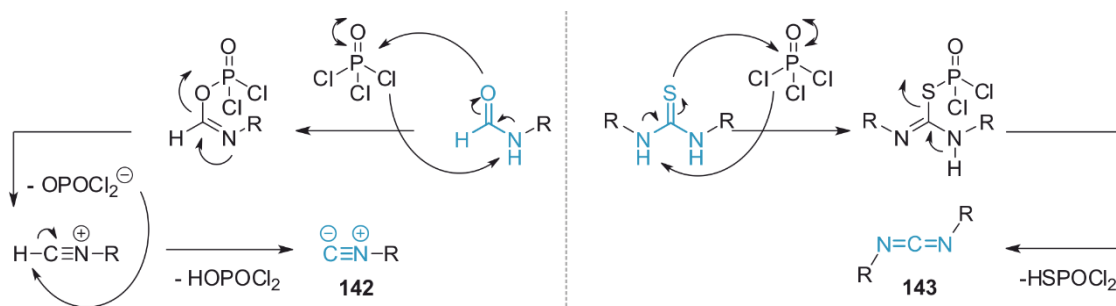
Die Dehydratisierung von **138** wurde sowohl mit Phosphoroxychlorid als auch mit Burgess-Reagenz **141** getestet (Tabelle 4-3). Bereits nach dünnschichtchromatographischer Analyse der jeweiligen Reaktionsmischungen zeigte sich, dass das Edukt zwar abreagiert ist, allerdings neben einem Startfleck kein neuer Spot gebildet wurde, welcher einen Hinweis auf die Bildung des entsprechenden Produkts **126** liefert. Dies wurde durch die entsprechenden NMR-Spektren der Rohprodukte bestätigt, welche in beiden Fällen lediglich eine Vielzahl breiter, undefinierter Signale zeigten.

Tabelle 4-3: Bedingungen für die Synthese des L-Phenylalanin-basierten Thioharnstoff-Monomers **126**.^[171, 176]



	Dehydratisierungsreagenz	Lösemittel	Reaktionszeit	Temperatur	Base	Ausbeute
#1	POCl ₃ (2.80 Äq.)	abs. DCM	21 h	RT	Et ₃ N	-
#2	Burgess-Reagenz 141 (1.50 Äq.)	abs. DCM	18 h	Rückfluss	-	-

Ein möglicher Grund für das Scheitern der Reaktion liegt darin, dass nicht nur die Formamidgruppe, sondern auch der Thioharnstoff selbst, unter Ausbildung eines Carbodiimids **143**, die Möglichkeit zur Dehydratisierung (hier genauer: die Eliminierung von „H₂S“) besitzt (Schema 4-17).

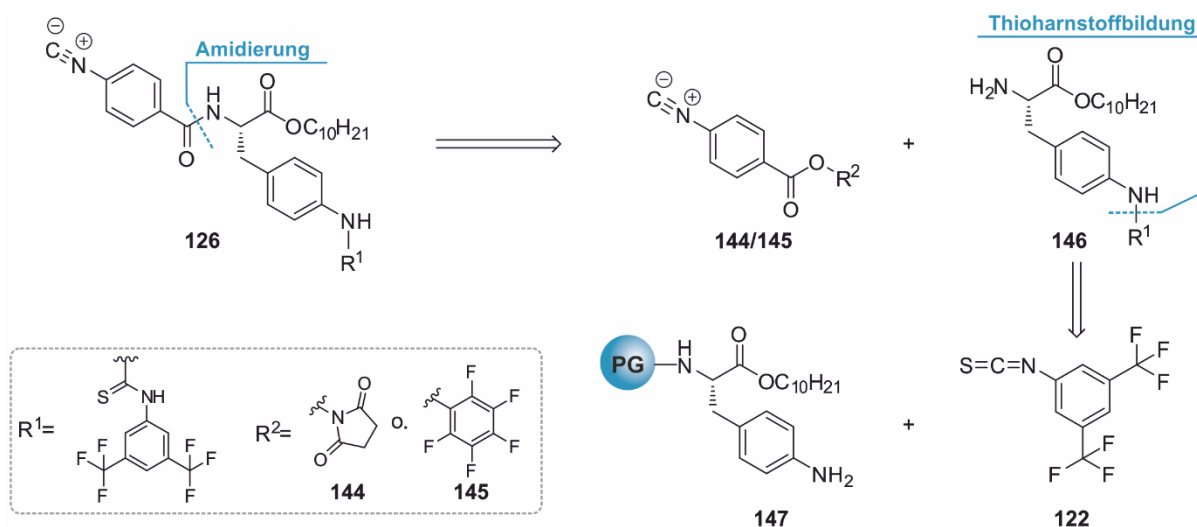


Schema 4-17: Gegenüberstellung der Dehydratisierungsmechanismen von Formamiden zu Isonitrilen **142** (links) und Thioharnstoffen zu Carbodiimiden **143** (rechts) am Beispiel von Phosphoroxychlorid.

Auch wenn in den gezeigten Synthesen zunächst in Anlehnung an die Original Literaturvorschriften^[171, 176] jeweils ein Überschuss des entsprechenden Dehydratisierungsreagenz eingesetzt wurde (Vgl. Tabelle 4-3 #1 und #2) und dadurch die gleichzeitige Umsetzung zum Isonitril sowie zum Carbodiimid stark gefördert war, wiesen die Spektren auf das generelle Scheitern dieser Reaktion hin. Resultierend aus dieser Erkenntnis wurde eine neue Synthesestrategie zur Herstellung von Monomer **126** entwickelt.

Um die Konkurrenz der beiden funktionellen Gruppen bei der Dehydratisierung zu umgehen, basierte der alternative Ansatz auf der wie in Schema 4-18 gezeigten Amidkupplung, zwischen

Thioharnstoff-funktionalisiertem Amin **146** und einem bereits zum Isonitril umgesetzten Aktivester **144** bzw. **145**.

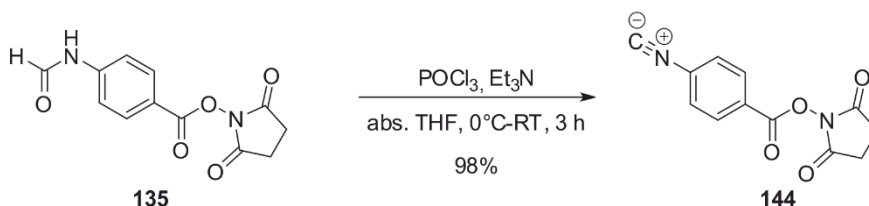


Schema 4-18: Retrosynthetische Analyse einer alternativen Zugangsstrategie zur Darstellung von Monomer **126** mittels direkter Kupplung von Isonitril-funktionalisierten Aktivestern **144** oder **145** und geschützten Aminen (PG = *protecting group*).

Für die Kupplung der aromatischen Aminogruppe mit Isothiocyanat **122** ist es nötig, zunächst das α -Amin der Aminosäure mit Hilfe einer geeigneten Schutzgruppe zu schützen. Vorrangehende Arbeiten aus dem Arbeitskreis REGGELIN zeigten bereits, dass sich die Verwendung einer *tert*-Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe (Boc-) als nicht praktikabel erwiesen hat.^[178] Daher wurden im Rahmen dieser Arbeit parallel zwei alternative Strategien verfolgt. Die erste Strategie beinhaltet den Aufbau eines Benzyloxycarbonyl-geschützten Amins (Cbz-), welches durch Hydrierung freigesetzt werden kann. Vorteil bei dieser Route ist es, dass Hydrierungen meist sehr sauber und frei von Nebenreaktionen verlaufen. Die Reduktion mit Wasserstoff und Palladium von Nitrogruppen in Gegenwart von Thioharnstoffen ist auch in der Literatur schon erfolgreich durchgeführt worden, weshalb davon auszugehen war, dass die Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe unter Hydrierbedingungen ebenfalls erfolgreich sein sollte.^[179] Die zweite Strategie dagegen beinhaltet die Einführung einer Fluorenylmethoxycarbonyl-Schutzgruppe (Fmoc-), welche unter basischen Bedingungen abgespalten wird.^[180-181]

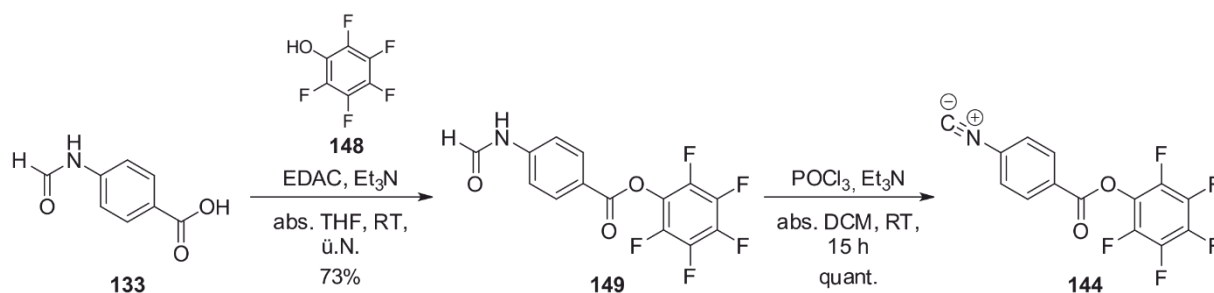
Zunächst wurden zwei verschiedene Aktivester für die Kupplung mit dem freien Amin **146** synthetisiert. Die literaturunbekannte Umsetzung des HoSu-Aktivesters **135** zum Isonitril **144** erfolgte mit Phosphoroxychlorid (Schema 4-19). Dabei konnte das Rohprodukt **144** nach basischer Aufreinigung mit fast quantitativer Ausbeute von 98% isoliert werden.

Die entsprechende Reinheit des Rohproduktes erforderte hierbei keine weiteren Reinigungsstufen und ist im Tiefkühler über lange Zeit lagerstabil.



Schema 4-19: Synthese von *N*-Succinimidyl-4-Isonitrilobenzoat **144** mit Phosphoroxychlorid.

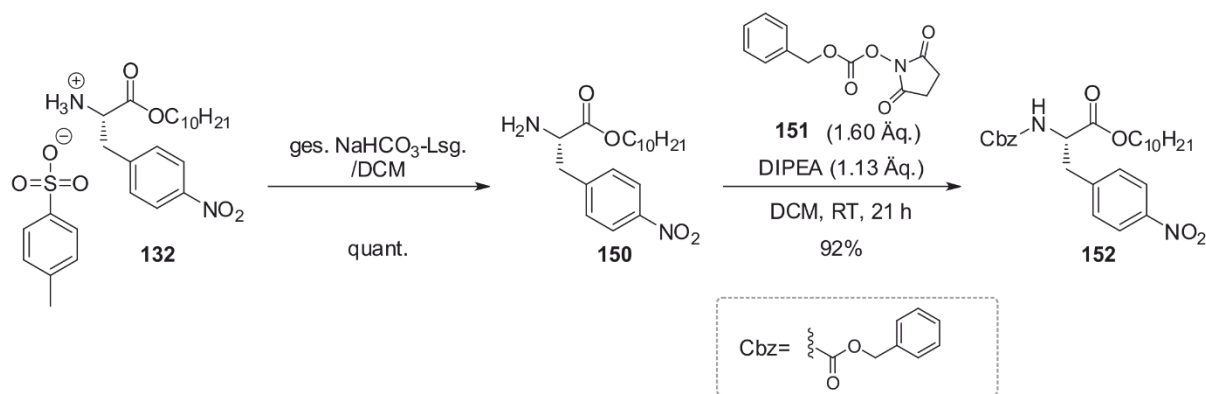
Eine reaktive Alternative zu HoSu-Aktivestern, stellen Pentafluorphenylester (PFP-Ester) dar. Die Synthese des Isonitrilo-PFP-Aktivesters **145** erfolgte dabei analog der Synthese des HoSu-Aktivesters über eine zweistufige Sequenz ausgehend von 4-Formamidbenzoesäure **133** (Schema 4-20).



Schema 4-20: Zweistufige Synthese von Pentafluorophenyl-4-Isonitrilobenzoat **149** ausgehend von 4-Formamidbenzoesäure **133** und Pentafluorphenol **148**.^[182]

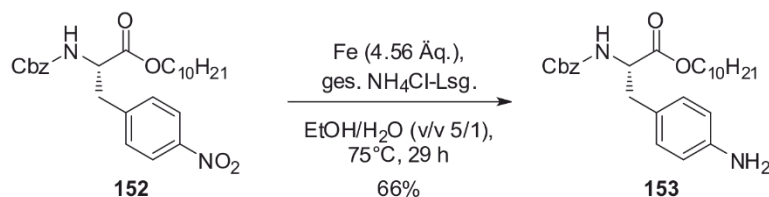
Die Kupplung von **133** mit Pentafluorphenol **148** und EDAC als Kupplungsreagenz erfolgte in Anlehnung an ein Literaturprotokoll, wobei **149** nach Umkristallisation aus EE und PE mit einer guten Ausbeute von 73% isoliert werden konnte.^[182] Die Ausbeute entspricht dabei der Ausbeute der Literatur. Die darauffolgende Dehydratisierung mit Triphosgen als Dehydratisierungsreagenz ist literaturbekannt und verläuft mit einer Ausbeute von 78% nach säulenchromatographischer Reinigung.^[183-184] Durch den Wechsel zu Phosphoroxychlorid als Dehydratisierungsreagenz konnte die Ausbeute jedoch auf 100% gesteigert werden.

Im Folgenden wird zuerst die Route über das Cbz-geschützte L-Nitrophenylalaninderivat **146** beschrieben. Im ersten Schritt wurde das Amin **150** des Nitrophenylalanindecylolester-Tosylatsalzes **132** unter Schotten-Baumann-Bedingungen freigesetzt. Das so erhaltene Rohprodukt konnte anschließend ohne weitere Aufreinigungsschritte mit *N*-(Benzyloxycarbonyloxy)succinimid **151** zum Cbz-geschützten Nitrophenylalanindecylolester **152** umgesetzt werden (Schema 4-21). Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde das Produkt mit einer sehr guten Ausbeute von 92% isoliert.



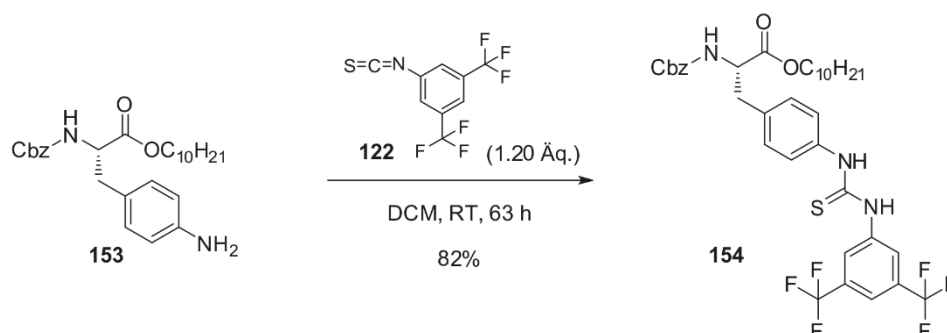
Schema 4-21: Zweistufige Synthese von *N*-(Benzyloxy)carbonyl-L-(4-Nitrophenylalanin)decylester **152** via, über Schotten-Baumann-Bedingungen freigesetztem, L-Nitrophenylalanin-decylester **150**.

Da die Cbz-Schutzgruppe selbst unter Hydrierbedingungen abgespalten werden kann, wurde für die Reduktion der aromatischen Nitrogruppe von **152** auf die Verwendung von Eisen-Staub unter sauren Bedingungen zurückgegriffen (Schema 4-22). Auf diese Art konnte Verbindung **153** nach säulenchromatographischer Aufreinigung elementaranalysenrein und mit einer guten Ausbeute von 66% erhalten werden.



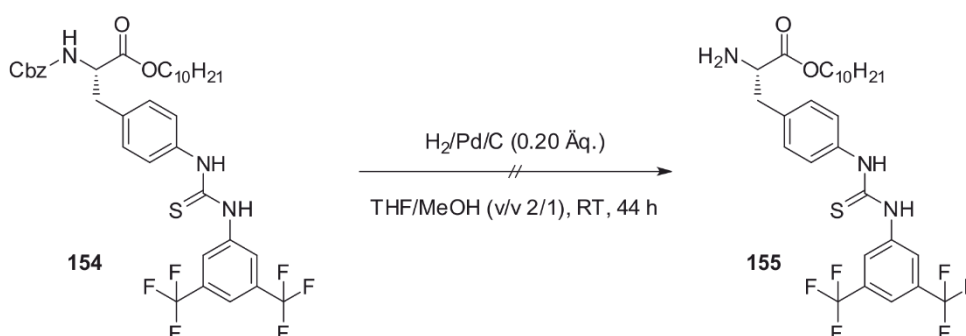
Schema 4-22: Synthese von *N*-(Benzyloxy)carbonyl-L-(4-Aminophenylalanin)decylester **153**.

Die Bildung des Thioharnstoffs **154** nach Kupplung der Aminogruppe mit Isothiocyanat **122** verlief erneut und wie zu erwarten mit einer sehr guten Ausbeute von 82% (Schema 4-23). Durch Aufreinigung mittels Säulenchromatographie konnte **154** mit sehr hoher Reinheit als gelbes Öl isoliert werden.



Schema 4-23: Synthese von *N*-(Benzyloxy)carbonyl-L-(4-(3-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-thioureido)-phenylalanin)decylester **154**.

Da die Reduktion von Nitrogruppen mit Wasserstoff und Palladium als Katalysator in Gegenwart von Thioharnstoffen bereits beschrieben ist, war davon auszugehen, dass auch die Entschützung erfolgreich verlaufen wird.^[179] Leider stellte sich heraus, dass unter gleichen Bedingungen keinerlei Umsatz von **154** erfolgte (Schema 4-24).



Schema 4-24: Synthese von L-(4-(3-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-thioureido)-phenylalanin)-decylester **155**.

Die dünnschichtchromatographische Untersuchung der Reaktionsmischung deutete bereits an, dass keinerlei Umsatz erfolgte. Ein Vergleich der entsprechenden ¹H-NMR-Spektren bestätigte dies. Die in Abbildung 4-6 gezeigten Spektren von Edukt **154** und der Reaktionsmischung zeigen, bis auf das Fehlen der beiden Thioharnstoffsignale, keinerlei Unterschiede in den chemischen Verschiebungen. Dass der Thioharnstoff jedoch nicht abgespalten wurde, zeigt der weitere Vergleich mit 3,5-Bistrifluormethyl-isothiocyanat **122**, da die Signale der Protonen **3** und **4** eine signifikant unterschiedliche chemische Verschiebung aufweisen.

Auch der Vergleich mit dem entsprechenden ¹H-NMR-Spektrum der Vorstufe **153** zeigt, dass der Thioharnstoff nicht gespalten wurde. Die Signale unterscheiden sich dramatisch von denen von Verbindung **154**.

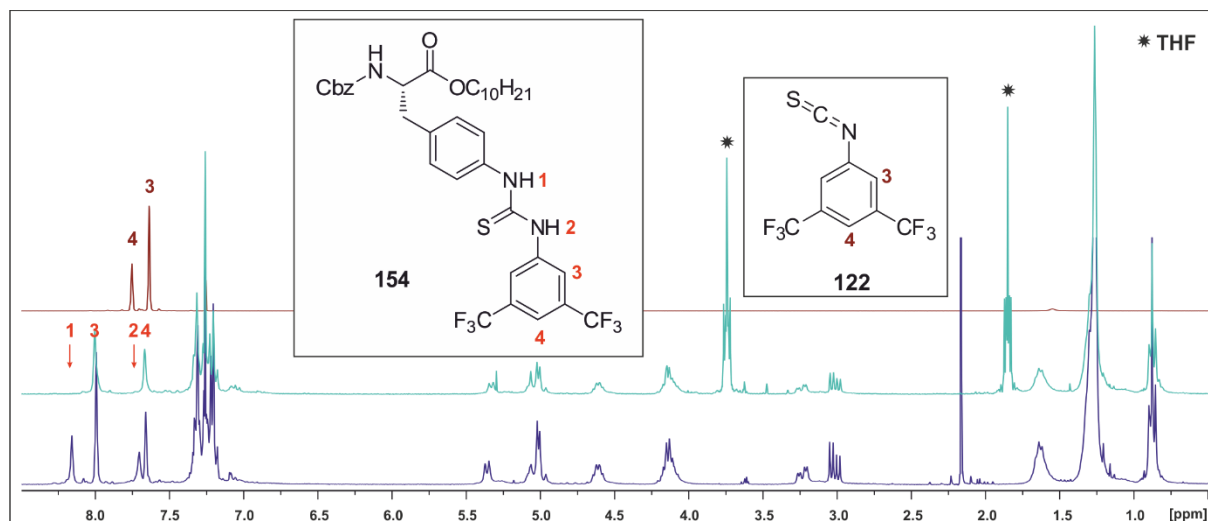
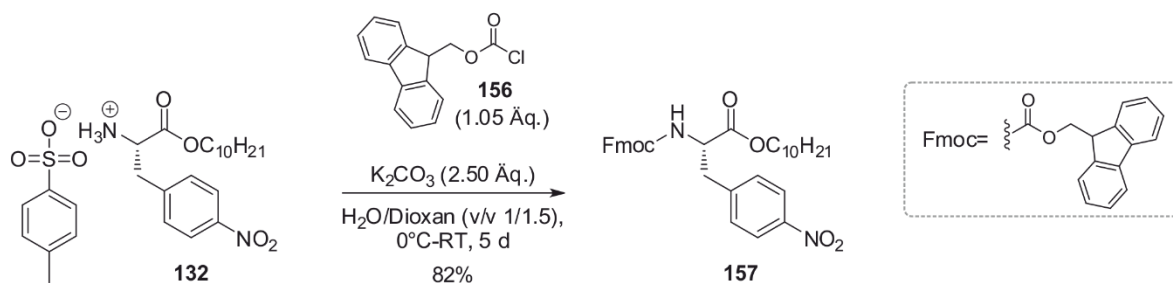


Abbildung 4-6: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 300 MHz, 300 K) von 3,5-Bistrifluormethyl-Isothiocyanat **122** (oben); ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 300 MHz, 300 K) der Rohmischung der Entschützung von **154** (Mitte) im Vergleich zum ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 300 MHz, 300 K) des Edukts **154** (unten).

Da sich die Entschützung der Cbz-Schutzgruppe als nicht zielführend erwies, wurde die selbe Route nochmals mit der Einführung einer Fmoc-Schutzgruppe getestet. In Anlehnung an die Literatur^[185] gelang es das Produkt **157** in einer Eintopf-Reaktion unter basischen Bedingungen mit K_2CO_3 und Fmoc-Chlorid **156** herzustellen (Schema 4-25).



Schema 4-25: Synthese von *N*-(9-Fluorenylmethoxy)carbonyl-L-(4-Nitrophenylalanin)decylester **157** durch gleichzeitige Freisetzung und Schützung des α -Amins von **132**.

Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes lieferte **157** mit einer hohen Ausbeute von 82% in Form eines farblosen, glasartigen Feststoffes mit sehr hoher Reinheit. Die Reduktion der Nitrogruppe wurde bereits in einem Patent für das Methylester-Analogon von **157**, mit Hilfe von Wasserstoff und Palladium unter Zugabe von 4 N HCl beschrieben.^[186] Unter diesen Bedingungen gelingt auch die Bildung des Decylesters **158**, wobei das Produkt nach säulenchromatographischer Aufreinigung rein und mit einer Ausbeute von 74% isoliert wurde (Tabelle 4-4 #2).

Tabelle 4-4: Bedingungen für die Synthese von *N*-(9-Fluorenylmethoxy)carbonyl-L-(4-Aminophenylalanin)decylester **158**.^[186]



	Reagenz / Äq.	Lösemittel	Reaktionszeit	Temperatur	Ausbeute
#1	H ₂ /Pd/C (0.04 Äq.)	THF/MeOH (v/v 2/1)	20 h	RT	17%
#2	H ₂ /Pd/C (0.04 Äq.)	THF/4 N HCl	46 h	RT	74%

Dass die Zugabe von 4 N HCl für den Erfolg der Reaktion unabdingbar ist, zeigte sich in einem Versuch ohne die Zugabe von HCl (Tabelle 4-4 #1). Hierbei wurden lediglich 17% des gewünschten Produkts erhalten. Die geringe Ausbeute ist dabei auf die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe zurückzuführen, welche unter diesen Bedingungen auftritt.^[187] Dieser Umstand konnte NMR-spektroskopisch durch die Zuordnung des Nebenprodukts **160** sowie des Abspaltprodukts **159** bestätigt werden (Abbildung 4-7).

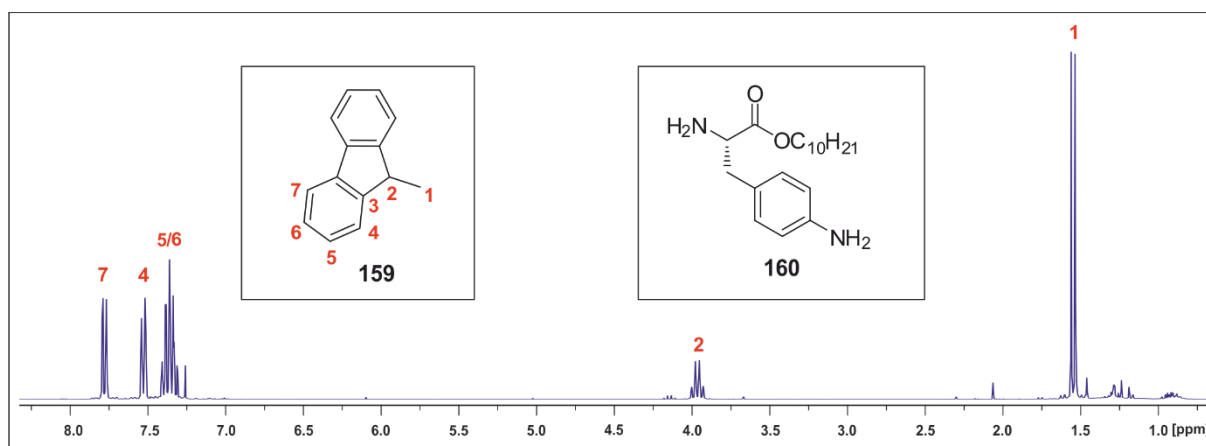
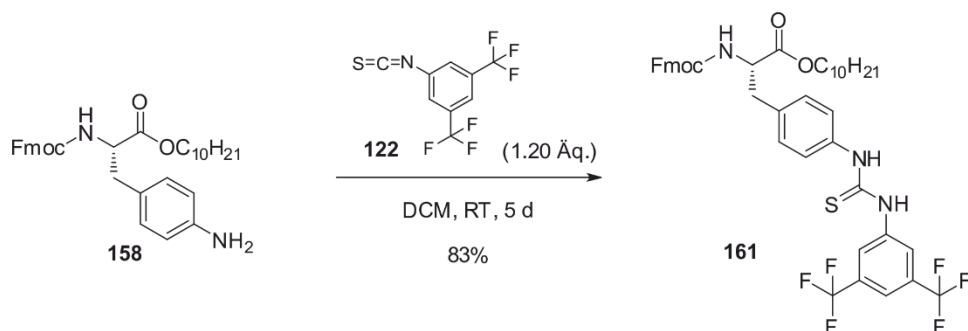


Abbildung 4-7: ¹H-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz, 300 K) des isolierten Abspaltprodukts **159**.

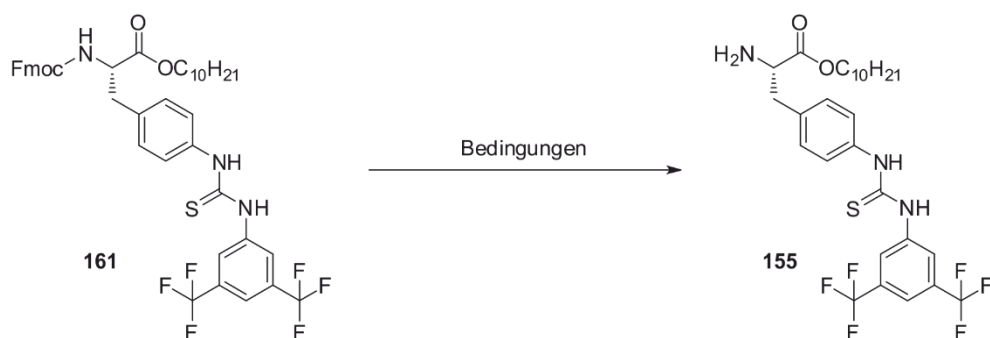
Die Umsetzung von **158** zum Thioharnstoff **161** verlief nach Zugabe von 3,5-Bistrifluormethyl-Isothiocyanat **122** genau wie im Falle des Cbz-geschützten Edukts **153** mit einer hohen Ausbeute von 83% nach säulenchromatographischer Reinigung (Schema 4-26). **161** konnte dabei elementaranalysenrein isoliert werden.



Schema 4-26: Synthese von *N*-(9-Fluorenylmethoxy)carbonyl-L-(4-(3-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)thioureido)phenyl)alanin)decylester **161**.

Typischerweise erfolgt die Abspaltung von Fmoc-Schutzgruppen durch Zugabe von Piperidin. Da sich jedoch, auf Grund einer leichteren Aufarbeitung des Reaktionsgemischs, die Verwendung von Diethylamin (DEA) als Base als besonders geeignet herausgestellt hat, wurde die Entschützung zunächst auf diese Weise getestet (Tabelle 4-5 #1). Bereits nach wenigen Stunden konnte dünnenschichtchromatographisch das vollständige Abreagieren des Edukts **161** nachgewiesen werden. Auch wenn das ^1H -NMR-Spektrum der Rohmischung hauptsächlich die Bildung des gewünschten Produkts **155** vermuten ließ, konnte das Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung unter Zugabe von 0.5% DMEA nur mit einer sehr geringen Ausbeute von 6% isoliert werden. Das entsprechende ^1H -NMR-Spektrum wies dabei außerdem noch immer leichte Verunreinigungen auf. In einer weiteren Fraktion konnte ebenfalls Produkt abgetrennt werden, allerdings war diese Fraktion stark mit freiem Decanol **128** verunreinigt.

Tabelle 4-5: Bedingungen für die Synthese von L-(4-(3-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)thioureido)-phenyl)alanin)-decylester **155**.

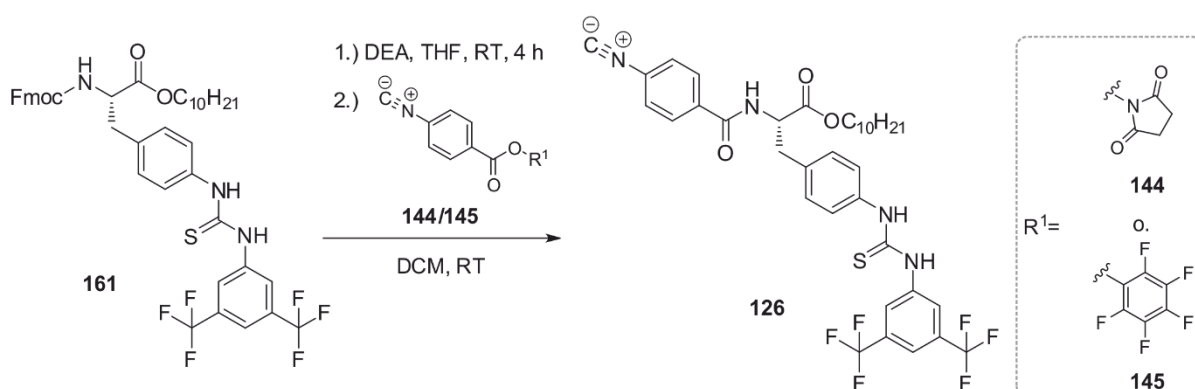


	Base	Lösemittel	Reaktionszeit	Temperatur	Ausbeute
#1	DEA	THF	6 h	RT	6% ^[a]
#2	Piperidin	DCM	23 h	RT	-

^[a]Isoliertes Produkt enthielt noch leichte Verunreinigungen.

Alternativ wurde daher doch die klassische Entschützung mit Piperidin getestet (Tabelle 4-5 #2). Obwohl auch hier die dünnschichtchromatographische Analyse zeigte, dass das Edukt vollständig entschützt wurde, konnten im entsprechenden ^1H -NMR der Rohmischung nur Spuren des Produkts nachgewiesen werden. Auf eine weitere Aufreinigung wurde daher verzichtet. Da sowohl das ^1H -NMR- als auch das Massenspektrum der DEA-Variante hauptsächlich die Bildung des entschützten Produkts indizierten, und eine mögliche Zersetzung erst während des Trennprozesses stattzufinden scheint, wurde die Kupplung mit Isonitrilo-Aktivestern **145** und **144** ohne eine vorherige Reinigung der Vorstufe **126** getestet. Hierzu erfolgte zunächst die vollständige Entschützung von **161** mit DEA in THF, welche mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt wurde. Anschließend wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt für die weitere Umsetzung mit **145** bzw. **144** in DCM gelöst. Der Umsatz wurde auch hier dünnschichtchromatographisch verfolgt. Dabei konnte beobachtet werden, dass im Falle des PFP-Aktivesters **145** auch nach 18 Stunden kein Umsatz aufgetreten ist. Aus diesem Grund wurde hier auf eine Aufarbeitung der Rohmischung verzichtet. Auch im Falle des HoSu-Aktivesters **144** war im selben Zeitraum noch Edukt zu erkennen, allerdings wurde auch die deutliche Bildung eines neuen Produkts spots beobachtet. Die Verlängerung der Reaktionszeit auf fünf Tage führte allerdings zu keiner weiteren Veränderung. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnten lediglich 12% des Produkts isoliert werden, wobei das entsprechende ^1H -NMR-Spektrum der Probe noch zusätzliche Verunreinigungen aufwies (Tabelle 4-6:). Mögliche Nebenprodukte, welche die geringe Ausbeute erklären würden konnten leider nicht zugeordnet werden.

Tabelle 4-6: Alternative Synthesebedingungen zur Herstellung von L-Phenylalanin-basiertem Thioharnstoff-Monomer **126** über Isonitrilo-HoSu- **144** und PFP-Aktivester **145**.



	Aktivester / Äq.	Reaktionszeit	Temperatur	Ausbeute
#1	145 (1.00 Äq.)	18 h	RT	-
#2	144 (1.00 Äq.)	5 d	RT	12% ^[a]

^[a]Isoliertes Produkt enthielt noch leichte Verunreinigungen.

Das Vorliegen des L-Phenylalanin-basierten Thioharnstoff-Monomers **126** konnte mittels NMR-spektroskopischer und massenspektrometrischer Untersuchungen (m/z 721) zweifelsfrei bestätigt werden (Abbildung 4-8).

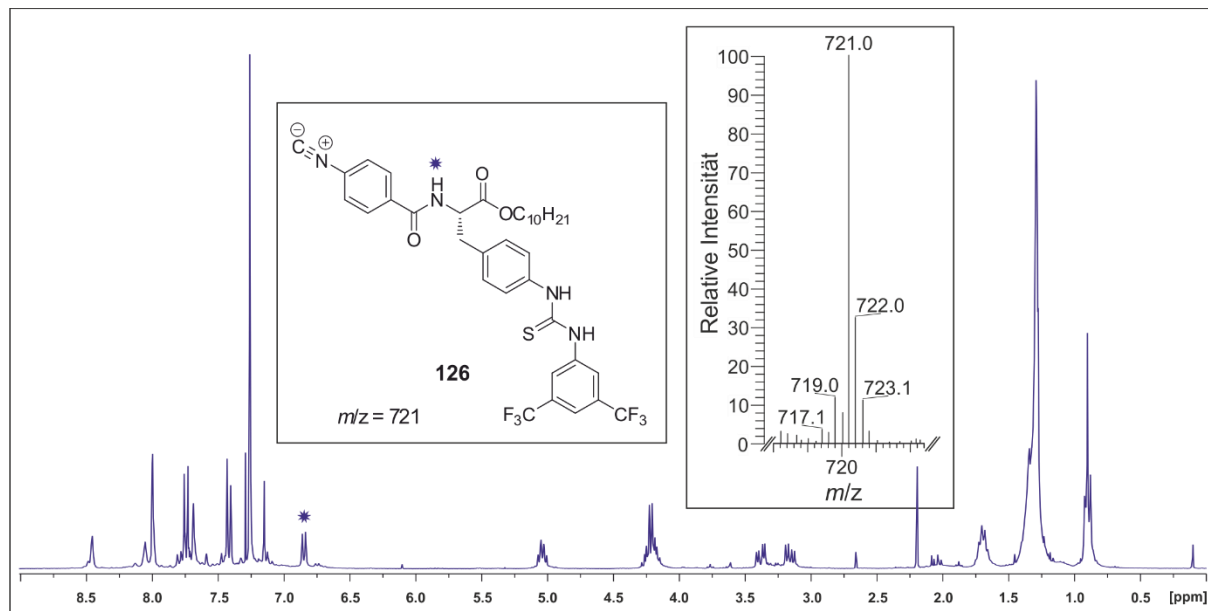


Abbildung 4-8: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz, 300 K) und Ausschnitt des ESI-Massenspektrums des isolierten, L-Phenylalanin-basierten Thioharnstoff-Monomers **126**. Bestätigung der Amidkupplung über die Bildung des markierten Amid-Protons (Stern).

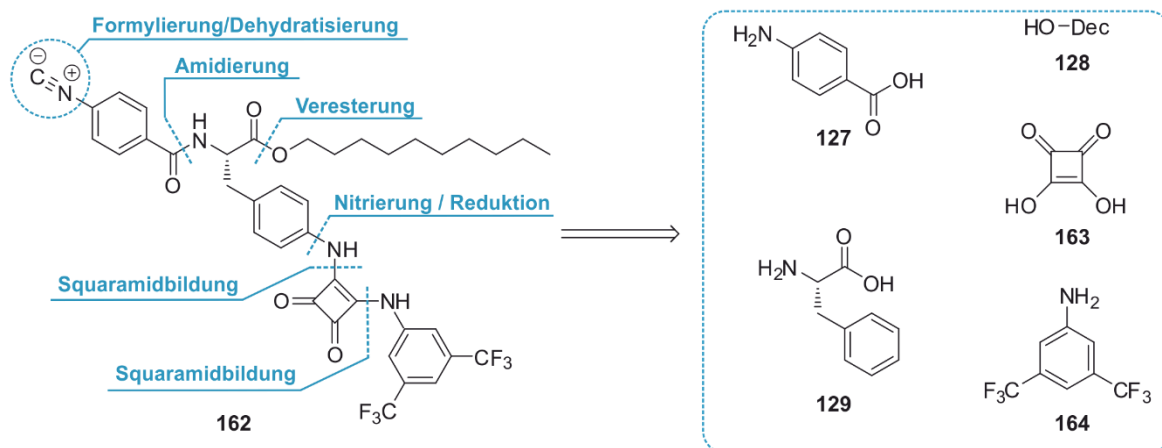
Zwar konnte mit Verbindung **126** erfolgreich das erste Thioharnstoff-funktionalisierte Monomer hergestellt werden, doch limitieren die geringe Ausbeute sowie ungenügende Reinheit des isolierten Produkts dessen Anwendung in Polymerisationen und Katalysen.

Da die Schwierigkeiten bei der Synthese hauptsächlich auf die, bei der Dehydratisierung auftretende, Konkurrenz zwischen Isonitril und Thioharnstoff selbst zurückzuführen ist, wurde alternativ die Synthese des Squaramid-Analogons **162** getestet. Die Synthese des entsprechenden Squaramids sollte dabei vor allem den Vorteil haben, dass die Möglichkeit zur Dehydratisierung ausgeschlossen ist. Im nächsten Kapitel soll auf die Synthese von **162** näher eingegangen werden.

4.2.1.2 Synthese eines L-Phenylalanin-basierten Squaramid-Monomers **162**

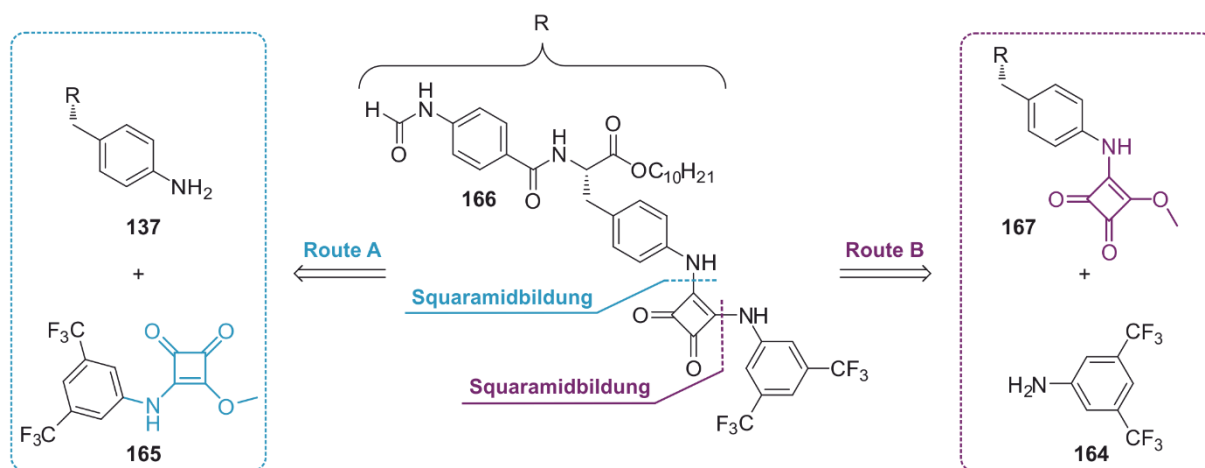
Zunächst sei die retrosynthetische Analyse des L-Phenylalanin-basierenden Squaramid-Monomers **162** zu betrachten. In den Grundzügen sollte der synthetische Aufbau, in Analogie zu der zuvor für Monomer **126** getesteten Strategie, über eine Kupplungsreaktion an der

Aminogruppe des Phenylalanins erfolgen. Da eine mögliche Dehydratisierung des Squaramids ausgeschlossen ist, kann wie zuvor auch, zunächst das katalytisch aktive Zentrum angebracht werden und das Isonitril, ausgehend von der Stufe des Formamids, erst im letzten Schritt hergestellt werden (Schema 4-27).



Schema 4-27: Retrosynthetische Analyse des auf L-Phenylalanin-basierenden Squaramid-Monomers **162**.

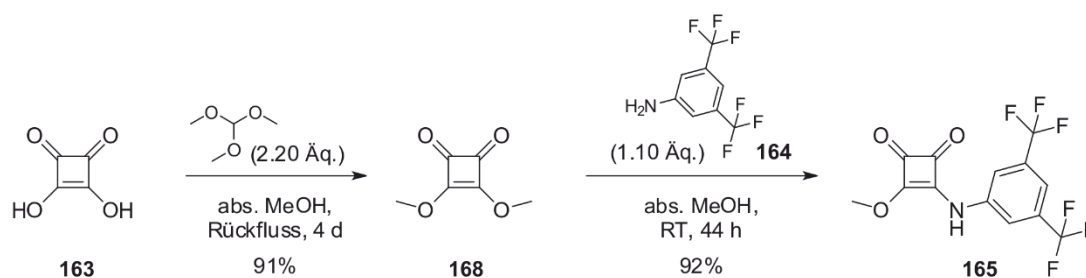
Die Bildung von Quadratsäureamiden erfolgt in der Regel durch die Umsetzung von Quadratsäureestern mit primären Aminen. Für die in Schema 4-28 dargestellte Squaramidbildung gibt es zwei mögliche Zugangswege. Da die Synthese von Verbindung **165** literaturbekannt ist^[188-189] und schnell mit hohen Ausbeuten verläuft, fiel die Wahl des Zugangs auf **Route A**.



Schema 4-28: Teilretrosynthetische Analyse der herzustellenden, Seitenketten-funktionalisierten L-Phenylalanin-Monomer-Vorstufe **166** mit zwei alternativen Möglichkeiten zur Bildung des Squaramids.

Die Synthese von **165** erfolgte über zwei Stufen nach einem literaturbekannten Protokoll ausgehend von kommerziell erhältlicher Quadratsäure **163** (Schema 4-29).

Dabei führte die Umsetzung mit Trimethylorthoformiat in siedendem Methanol zur Bildung von Dimethylsquarat **168**, welches nach säulenchromatographischer Aufreinigung in Form eines farblosen Feststoffs isoliert werden konnte. Im Gegensatz zur Literatur wurde auf eine basisch, wässrige Aufarbeitung mit ges. NaHCO₃-Lsg. verzichtet, wodurch die Ausbeute reproduzierbar von 72% auf 91% gesteigert werden konnte.^[190]

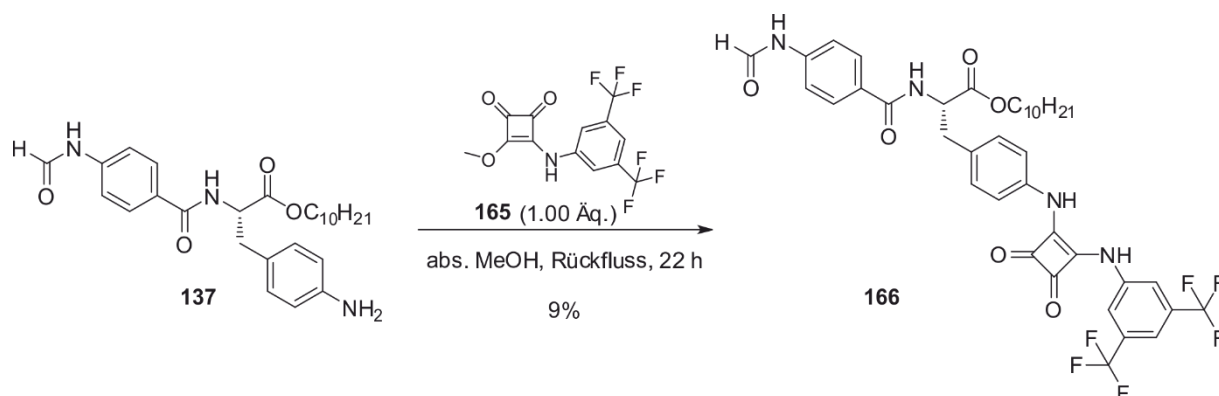


Schema 4-29: Zweistufige Synthese von 3-((3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-4-methoxycyclobut-3-en-1,2-dion **165** ausgehend von Quadratsäure **163**.^[189-190]

Die weitere Umsetzung zur Zwischenstufe **165** erfolgte ebenfalls nach einer Literaturvorschrift durch Zugabe von 3,5-Bis(trifluormethyl)anilin **164**.^[189] Das Produkt fällt hierbei aus der Reaktionslösung aus und kann durch Filtration und waschen mit kaltem Methanol isoliert werden. Die NMR-spektroskopische Analyse zeigte, dass das Produkt dabei eine ausreichend hohe Reinheit aufweist. Auch in diesem Fall konnte die Ausbeute auf 92% gegenüber 81% aus der Literatur gesteigert werden. Durch die gezeigte Synthese war es so möglich **165** in zwei Schritten mit einer Gesamtausbeute von 84%, mit sehr geringem Reinigungsaufwand und in großen Mengen herzustellen.

Die zweite Kupplung zum Squaramid **166** erfolgte zunächst, wie auch die erste Amidkupplung mit **168**, in absolutiertem Methanol. Auf Grund der schlechten Löslichkeit des zu kuppelnden Amids **165** wurde zum Rückfluss erhitzt, wobei sich zunächst eine klare Lösung bildete und später erneut ein Feststoff ausfiel. Der Feststoff und die Lösung wurden zusammen zur Trockne eingengt um eine NMR-spektroskopische Analyse des Rohprodukts durchzuführen. Dabei zeigte sich nach 22 Stunden ein Umsatz von ca. 70% des Edukts **137**. Durch säulenchromatographische Reinigung gelang es das Produkt soweit vorzureinigen, dass es durch eine anschließende Kristallisation aus EE und PE sauber isoliert werden konnte. Das Formamid **166** konnte auf diese Weise zwar mit sehr hoher Reinheit hergestellt werden, allerdings war die Ausbeute mit nur 9% sehr gering (Tabelle 4-7 #1). Die geringe Ausbeute ist dabei vor allem durch den nicht vollständigen Umsatz, der wahrscheinlich auf die schlechte Reaktivität des anilinischen Stickstoffs zurückzuführen ist, sowie die schlechte Trennbarkeit bei der Aufreinigung zu begründen.

Tabelle 4-7: Alternative Synthesebedingungen zur Herstellung der Monomer-Vorstufe **166**.



	Lösemittel	Äq. 165	Base	Reaktionszeit	Temperatur	Umsatz ^[a]	Ausbeute
#1	abs. MeOH	1.00	-	18 h	Rückfluss	ca. 70%	9%
#2	abs. DMF	0.90	Et ₃ N	46 h	RT	ca. 56%	-

^[a]Die Umsätze wurden aus den ¹H-NMR-Spektren (DMSO-d₆) der Rohprodukte bestimmt. Auf Grund von Verunreinigungen sind die Werte jedoch nicht exakt.

Auf Grund der schlechten Löslichkeit von **165** wurde die Reaktion in abs. DMF wiederholt. In diesem Fall ging **165** jedoch erst durch die Zugabe von Et₃N in Lösung. Jedoch konnte auch nach der doppelten Reaktionszeit ¹H-NMR-spektroskopisch lediglich ein noch geringerer Umsatz von ca. 56% beobachtet werden, weshalb hier auf eine weitere Aufreinigung verzichtet wurde (#2). Trotz der unzureichenden Ergebnisse konnte das Vorliegen der Vorstufe **166** des L-Phenylalanin-basierten Squaramid-Monomers mittels NMR-spektroskopischer und massenspektrometrischer Untersuchungen ($m/z = 774$) zweifelsfrei bestätigt werden (Abbildung 4-9).

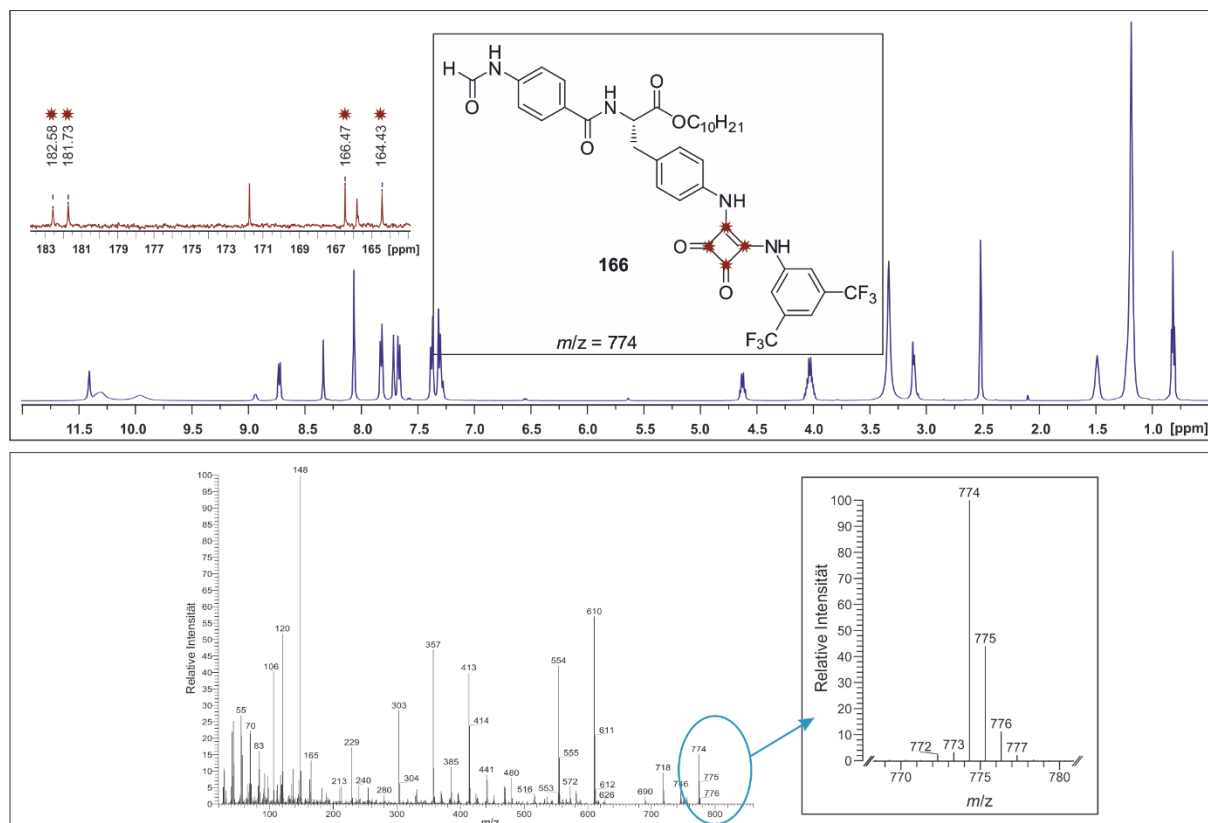


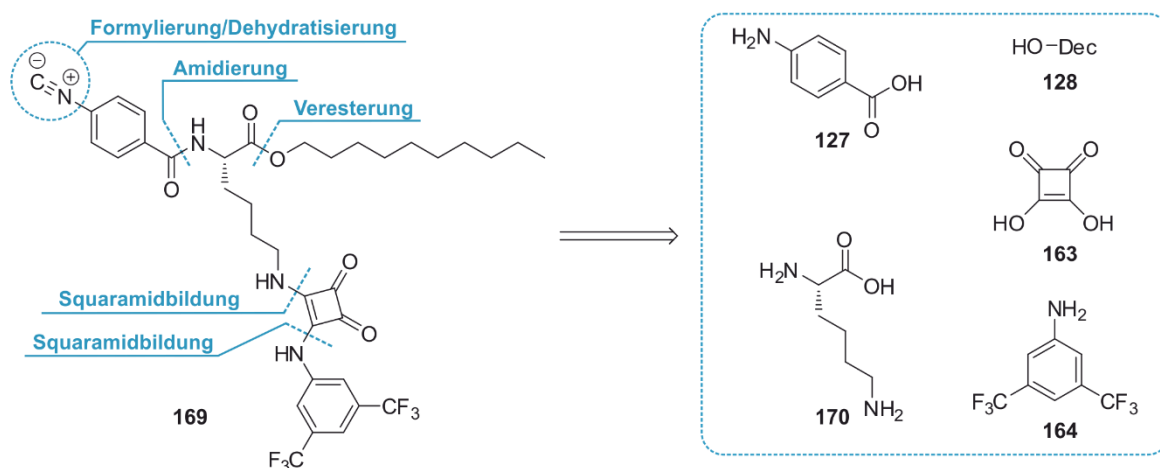
Abbildung 4-9: ^1H -NMR-Spektrum (DMSO- d_6 , 500 MHz, 300 K) (oben blau) und ^{13}C -NMR-Spektrum (DMSO- d_6 , 125 MHz, 300 K) der Monomervorstufe **166**. Bestätigung der Bildung des Squaramids über die Bildung der markierten Squaramid-Kohlenstoffe. EI-Massenspektrum und Zoombereich des Molekülionenpeaks (unten).

Auf Grund der geringen Umsätze und Ausbeuten bei der Herstellung der Monomervorstufe **166** wurden keine weiteren Versuche bezüglich dessen Herstellung unternommen. Stattdessen wurde nun die Synthese der L-Lysin basierten Monomere **125** untersucht. Da in diesem Fall die Kupplung von **165** an einem aliphatischen Amin erfolgt, sollte dessen Reaktivität wesentlich höher sein. Auf die Synthese soll im folgenden Kapitel näher eingegangen werden. Der Abstand des katalytischen Zentrums entspricht hierbei ungefähr dem des L-Phenylalanin-basierten Monomers **162**.

4.2.1.3 Synthese eines L-Lysin-basierten Squaramid-Monomers **169**

In diesem Kapitel wird direkt auf die Synthese des auf L-Lysin-basierenden Squaramid-Monomers **169** eingegangen, da auf Grund der im Falle der L-Phenylalanin-Monomer-Synthese aufgetretenen Inkompatibilitäten (Vgl. Kapitel 4.2.1.1), auf eine Synthese des entsprechenden Thioharnstoff-Analogons verzichtet wurde.

Die retrosynthetische Analyse des L-Lysin-Squaramid-Monomers zeigt, dass der synthetische Aufbau dem des zuvor beschriebenen Phenylalanin-Squaramids **162** entspricht (Schema 4-30).

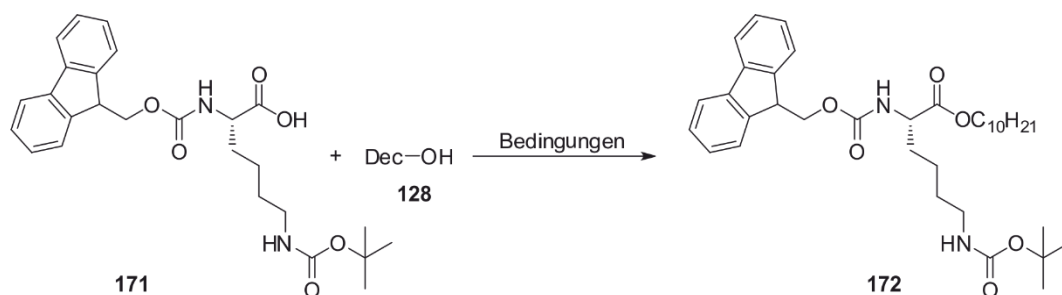


Schema 4-30: Retrosynthetische Analyse des auf L-Lysin-basierenden Squaramid-Monomers **169**.

Da Lysin **170** durch seine zwei Aminogruppen in α - und ϵ -Position, zwei Gruppen mit ähnlicher Reaktivität besitzt, erfordert dies die Verwendung orthogonaler Schutzgruppen. Mit kommerziell verfügbarem Fmoc-L-Lysin(Boc)-OH **171**, bei dem das α -Amin Fmoc- und das ϵ -Amin Boc-geschützt ist, ist diese Anforderung bereits ohne eine vorherige Synthese abgedeckt. Viele Synthesen mit Lysin bzw. die Aufreinigung etwaiger Syntheseprodukte sind durch dessen niedrige Löslichkeit erschwert. Um die Löslichkeit aller Zwischenprodukte auch nach Abspaltung der löslichkeitsvermittelnden Fmoc-Schutzgruppe zu erhalten, sollte im ersten Schritt die Veresterung mit *n*-Decanol **128** erfolgen.

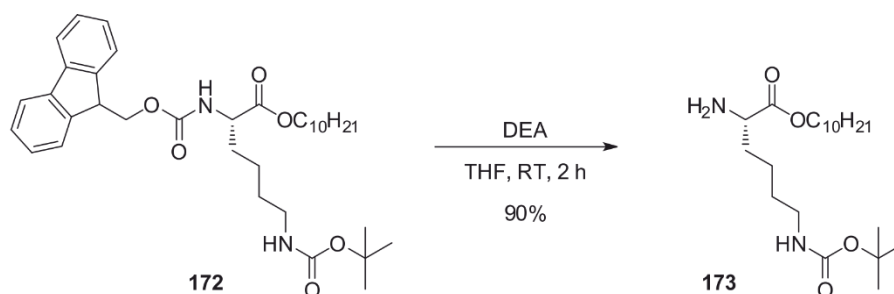
Hierzu wurden verschiedene Methoden getestet (Tabelle 4-8). In einem ersten Versuch wurde die Veresterung unter Fischer-Bedingungen mit *p*TSA-H₂O am Wasserabscheider getestet. Die dünnschichtchromatographische Untersuchung der Rohmischung zeigte jedoch eine Vielzahl von Nebenprodukten die gebildet wurden (#1). Da dies auf die relativ harschen Bedingungen zurückzuführen sein könnte, wurde die Veresterung unter Steglich-Bedingungen getestet. Diese ist für die analoge Veresterung mit Benzylalkohol mit DCC als Kupplungsreagenz und DMAP beschrieben.^[191] Unter den identischen Bedingungen wurde nun auch die Veresterung mit Decanol **128** durchgeführt. Der dabei entstandene Harnstoff, fiel dabei größtenteils direkt aus der Reaktionslösung aus und konnte durch Filtration entfernt werden. Durch Umkristallisation des Rohproduktes aus PE konnte das Produkt mit einer Ausbeute von 73% rein isoliert werden (#2). Durch einen Wechsel zu EDAC als Kupplungsreagenz war es möglich, den nun gebildeten wasserlöslichen Harnstoff durch wässrige Aufarbeitung vollständig zu entfernen. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte auch hier das Produkt sauber isoliert werden, wobei die Ausbeute des Produkts **172** auf 90% gesteigert werden konnte (#3).

Tabelle 4-8: Vergleich der getesteten Reaktionsbedingungen zur Veresterung von Fmoc-L-Lysin(Boc)-OH **171** mit *n*-Decanol **128**.



	Kat. / Äq.	128 / Äq.	DMAP / Äq.	Lösemittel	Reaktionszeit	Temperatur	Ausbeute
#1	<i>p</i> TSA·6H ₂ O (0.11 Äq.)	(0.88 Äq.)	-	Toluol	39 h	Rückfluss	-
#2	DCC (1.20 Äq.)	(1.17 Äq.)	(0.10 Äq.)	abs. DCM	22 h	0°C - RT	73%
#3	EDAC (1.02 Äq.)	(0.89 Äq.)	(0.13 Äq.)	abs. DCM	18 h	0°C - RT	90%

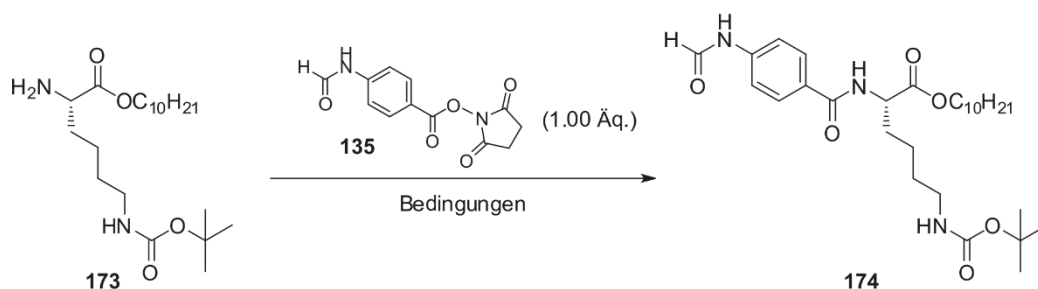
Durch Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe unter Verwendung von DEA als Base wurde das freie Amin **173** nach zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur und anschließender Reinigung mittels Säulenchromatographie rein, in Form eines hellgelben Öls und mit einer hohen Ausbeute von 90% isoliert (Schema 4-31).



Schema 4-31: Synthese von *N*_ε-(*tert*-Butoxycarbonyl)-L-Lysin-decylester **173** durch Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe mit DEA.

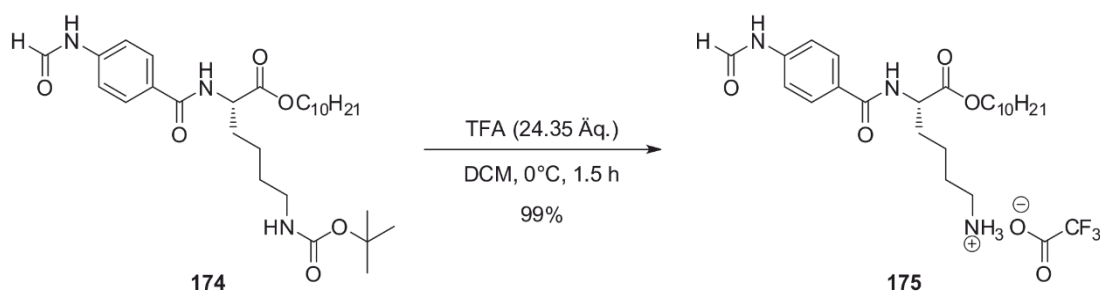
Die Bildung des Formamids **174** erfolgte wieder über die Kupplung des freien α -Amins mit HoSu-Aktivester **135**. Hierzu wurde die Reaktion einmal in einem Lösemittelgemisch aus EtOH, Wasser und DCM und einmal in purem DCM durchgeführt (Tabelle 4-9). Es zeigte sich, dass das gewünschte Produkt, jeweils nach säulenchromatographischer Aufreinigung, in Form eines farblosen Feststoffs isoliert werden konnte. Die Ausbeuten waren mit 52% (#1) bzw. 60% (#2) eher moderat, wobei die höhere Ausbeute im Falle der in DCM durchgeführten Reaktion wohl maßgeblich auf die längere Reaktionszeit zurückzuführen ist.

Tabelle 4-9: Bedingungen zur Synthese von *N* α -(4-Formamidobenzoyl)-*N* ϵ -(*tert*-Butoxy)-carbonyl-L-Lysin-decylester (FA-L-Lysin(Boc)-decylester) **174**.



	Lösemittel	Base / Äq.	Reaktionszeit	Temperatur	Ausbeute
#1	EtOH/H ₂ O/DCM (v/v/v 5/3/2)	Et ₃ N (2.26 Äq.)	19 h	RT	52%
#2	DCM	Et ₃ N (1.13 Äq.)	6 d	RT	61%

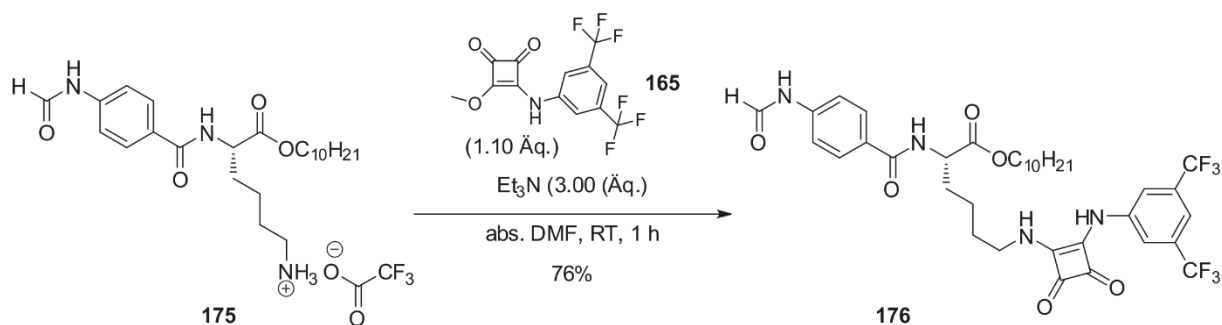
Für die Anbringung des katalytischen Squaramidzentrums wurde nun zunächst die ϵ -Position des Lysins durch Zugabe von Trifluoressigsäure bei 0°C in DCM entschützt (Schema 4-32).



Schema 4-32: Synthese von *N* α -(4-Formamidobenzoyl)-*N* ϵ -(Ammoniumtrifluoroacetat)-L-Lysin-decylester **175** durch Boc-Entschützung mittels TFA.

Überschüssige Säure konnte nach Ende der Reaktion am Rotationsverdampfer entfernt werden und das so in Form eines Öls quantitativ erhaltene Rohprodukt, ohne weitere Aufreinigung für die Kupplung mit 3-((3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-Squaramid **165** eingesetzt werden (Schema 4-33).

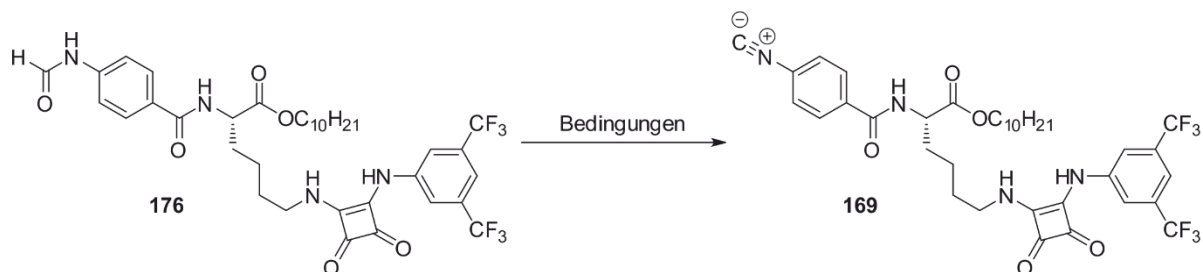
Hierzu wurde das zuvor gebildete TFA-Salz durch Zugabe von Et₃N freigesetzt und mit Verbindung **165** umgesetzt. Nachdem nach nur 1 Stunde bereits kein Edukt mehr in der Reaktionsmischung vorhanden war, wurde die Reaktionslösung in dest. Wasser getropft, wobei das Rohprodukt ausfiel und abfiltriert werden konnte. Durch Auskochen in EE konnte **176** mit einer guten Ausbeute von 76% rein, in Form eines gelben Feststoffs isoliert werden.



Schema 4-33: Synthese von *N* α -(4-Formamidobenzoyl)-*N* ϵ -(4-((3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)cyclobut-3-en-1,2-dion)-L-Lysin-decylester **176**.

Die abschließende Dehydratisierung zum Monomer **169** wurde zunächst unter Verwendung des Burgess-Reagenz **141** getestet.^[176] Normalerweise ist zu beobachten, dass obwohl entsprechende Formamide häufig unlöslich in DCM sind, sich mit vorschreitendem Umsatz eine klare Lösung bildet. In diesem Fall war jedoch kein Umsatz des Eduktes zu beobachten, da dieses auch nach einem Tag ungelöst als Feststoff vorlag (#1). Ein Lösemittelwechsel zu polarem DMF führte zwar zu einer guten Löslichkeit des Eduktes, allerdings indizierte die dünnschichtchromatographische Analyse der Reaktionsmischung auch hier keine eindeutige Bildung eines neuen Produkts. Durch säulenchromatographische Trennung der Rohmischung konnten 32% des Eduktes **176** sauber reisoliert werden, allerdings war eine weitere Charakterisierung eventueller Nebenprodukte nicht möglich (#2). Durch einen weiteren Wechsel zu den zuvor bereits erfolgreich verwendeten Bedingungen mit Iod, Triphenylphosphan und Et₃N in DCM^[172] konnte jedoch ein vollständiger Umsatz des Eduktes erzielt werden. Das Produkt konnte so nach säulenchromatographischer Reinigung, mit einer guten Ausbeute von 67%, elementaranalysenrein isoliert werden (Tabelle 4-10 #3).

Tabelle 4-10: Getestete Dehydratisierungs-Bedingungen zur Herstellung des Seitenketten-funktionalisierten L-Lysin-basierten Squaramid-Monomers **169**.



	Dehydratisierungs-Bedingungen	Lösemittel	Reaktionszeit	Temperatur	Ausbeute
#1	Burgess-Reagenz 141 (1.51 Äq.)	abs. DCM	24 h	45°C	_[a]
#2	Burgess-Reagenz 141 (1.61 Äq.)	abs. DMF	23 h	45°C	_[b]
#3	I ₂ (1.50 Äq.), PPh ₃ (1.50 Äq.), Et ₃ N (3.00 Äq.)	abs. DCM	22 h	RT	67%

[a] Edukt unlöslich in DCM, daher kein Umsatz; [b] 32% Edukt konnten reisoliert werden.

Über die beschriebene sechsstufige Synthesesequenz war es so möglich L-Lysin-Squaramid-Monomer **169** mit einer Gesamtausbeute von 25% ausgehend von Fmoc-L-Lysin(Boc)-OH **171** herzustellen. Die Identität des Monomers konnte mittels NMR-spektroskopischer und massenspektrometrischer ($m/z = 722$) Analyse zweifelsfrei nachgewiesen werden (Abbildung 4-10).

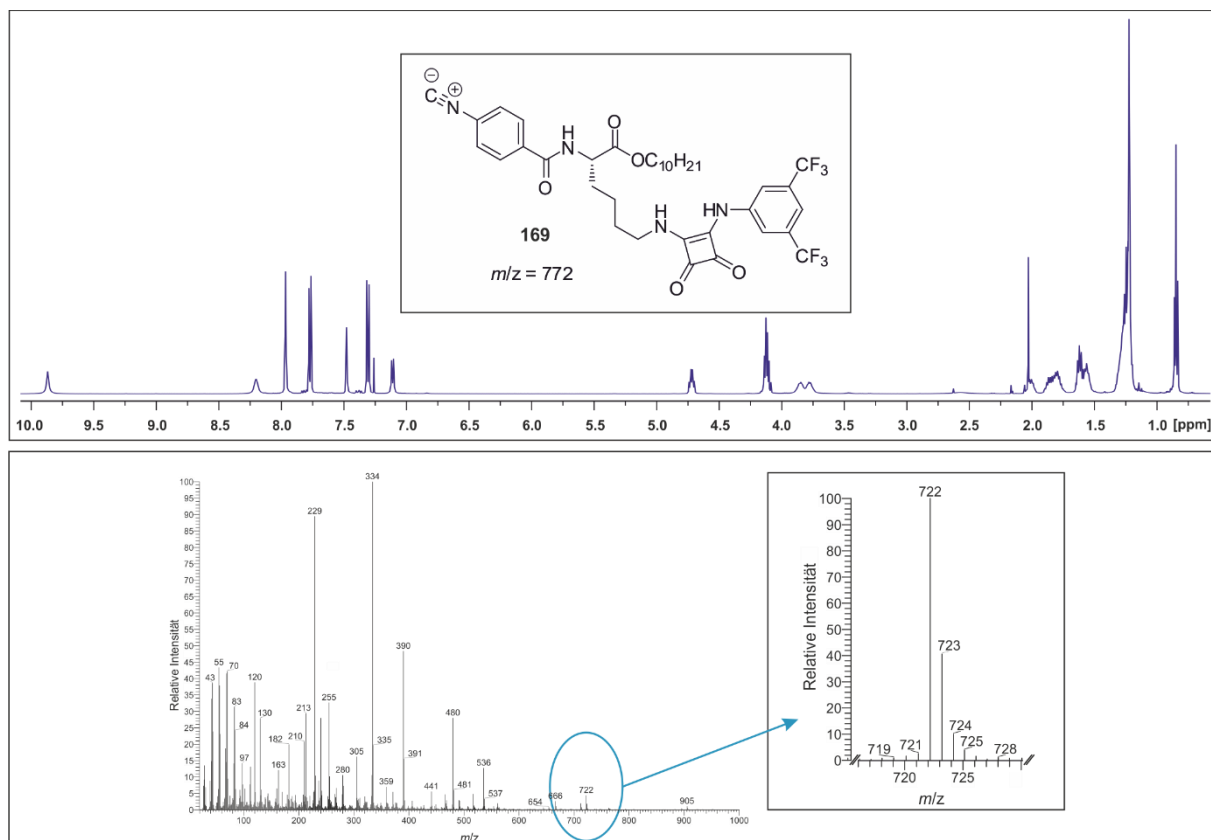
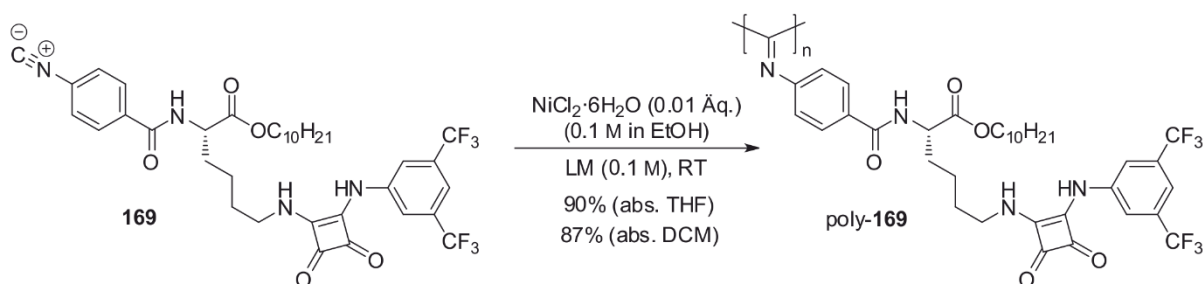


Abbildung 4-10: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 500 MHz, 300 K) (oben) und EI-Massenspektrum mit Zoombereich des Molekülionenpeaks des L-Lysin-Squaramid-Monomers **169** (unten).

Nach erfolgreicher Synthese des Monomers wurde dieses, gemäß dem Protokoll für aminosäurebasierte Isonitrile, mit $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ als Katalysator polymerisiert (Schema 4-34).^[121, 125]



Schema 4-34: Polymerisation von L-Lysin-Squaramid-Monomer **169** mit $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ als Katalysator.^[121, 125]

In der Literatur ist die Polymerisation von Isonitrilen mit $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ vor allem in THF als Lösemittel beschrieben.^[121, 125] Vergleichsweise wurde im Rahmen dieser Arbeit jedoch auch in DCM polymerisiert, da bekannt ist, dass unterschiedliche Lösemittel einen Einfluss auf die gebildeten Polyisonitrile haben können.^[121] Durch ein Katalysator-/Monomer-Verhältnis von 1/100, werden auch hier 100 Wiederholungseinheiten pro Polymerkette angenommen. Im Falle der Polymerisation in DCM ist bereits während der Polymerisation Polymer ausgefallen. Aus diesem Grund wurde die Polymerlösung zunächst im Vakuum eingeeengt und anschließend in THF aufgenommen. Durch zweimaliges Umfällen aus THF im 10-fachen Volumen MeOH wurden beide Polymere aufgereinigt und durch Zentrifugation isoliert. Die Ausbeuten der Polymer-Chargen fielen mit 90% (poly-**169**_{THF}) bzw. 87% (poly-**169**_{DCM}) ähnlich hoch aus. Wie sich durch das Ausfallen des Polymers in DCM bereits andeutete, ist poly-**169** nur sehr schwer löslich. Löslichkeitstests zeigten, dass sowohl poly-**169**_{THF} als auch poly-**169**_{DCM} in allen gängigen Lösemitteln, ausgenommen von THF, unlöslich ist.

Bei der Analyse der Polymere mittels GPC zeigte sich in beiden Fällen eine monomodale Polymerverteilung mit sehr enger Molekulargewichtsverteilung. Dies spiegelt sich auch in den gemessenen Polydispersitätsindizes mit 1.17 (poly-**169**_{THF}) bzw. 1.26 (poly-**169**_{DCM}) wider. (Abbildung 4-11).

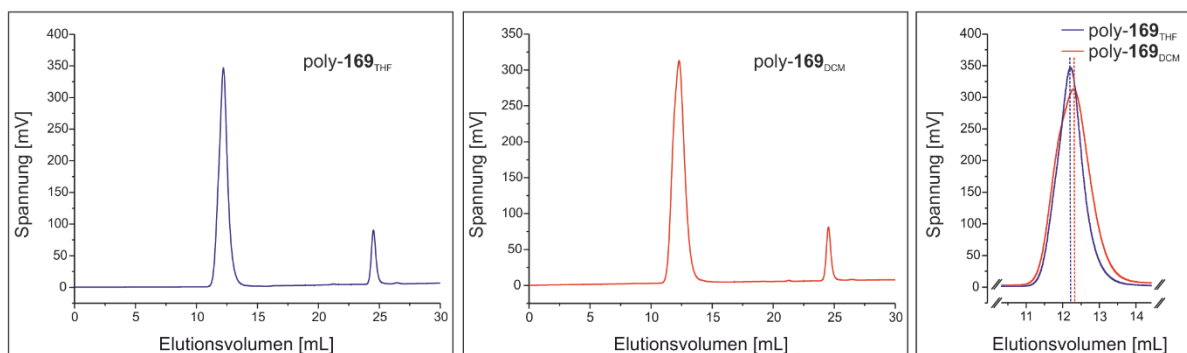


Abbildung 4-11: Vergleich der GPC-Chromatogramme von poly-**169**_{THF} (blaue Kurve) bzw. poly-**169**_{DCM} (rote Kurve), gemessen in THF/0.1 w-% TBAB. Vergrößerter Ausschnitt zum Vergleich der Kurven (rechts).

Bei einer ideal verlaufenden Polymerisation sollte das theoretische gewichtsmittlere Molekulargewicht M_w von poly-**169** bei $7.2 \cdot 10^4 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ liegen. Tatsächlich lieferte die Auswertung der GPC-Daten aber auch hier weit höhere Werte von $9.38 \cdot 10^5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ (poly-**169**_{THF}) bzw. $9.01 \cdot 10^5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ (poly-**169**_{DCM}). Dies ist erneut auf das große hydrodynamische Volumen der Polymere zurückzuführen. Vergleicht man jedoch die beiden Kurven untereinander, so stellt man fest, dass sowohl die PDIs als auch die mittleren Molekulargewichte beider Polymerisationsmethoden sehr nah beieinanderliegen. Bezüglich dieser Faktoren scheint es also keinen Unterschied zu machen, ob in THF oder DCM

polymerisiert wird. Da beide Polymere lediglich in THF löslich sind, konnte eine Analyse der chiroptischen Eigenschaften mittels CD-Spektroskopie nur in diesem Lösemittel durchgeführt werden. Das Annealing von Polyisocyanuriden, bei dem das Polymerrückgrat von der kinetischen in die thermodynamisch begünstigte Konformation gewandelt wird, erfolgt in der Regel in Toluol bei 100°C.^[121, 125] Da diese Möglichkeit nicht gegeben war, wurden beide Polymere testweise in THF gelöst und auf 60°C erhitzt. Dabei wurden in zeitlichen Abständen immer wieder Proben entnommen und vermessen. Die zeitliche Abhängigkeit der dabei erhaltenen Maxima der Cotton-Effekte zeigte, über den angegebenen Zeitraum von 30-40 Stunden, in beiden Fällen eine starke Linearität der Werte. Das Annealing in THF hat damit keinerlei Effekt auf die helikale Konformation (Abbildung 4-12).

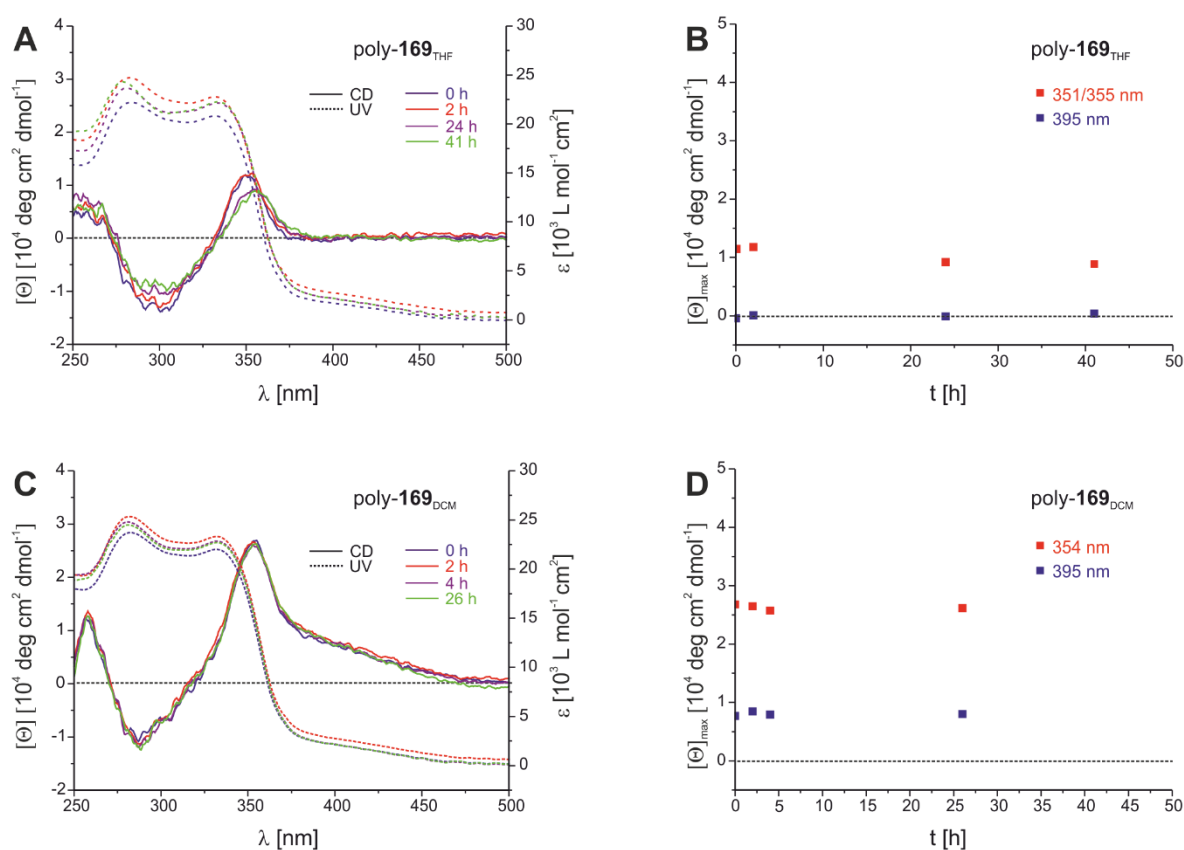


Abbildung 4-12: Zeitabhängige CD- und UV/Vis-Spektren des Annealings in THF bei 60°C (links) und zeitabhängige Änderung der lokalen Maxima der Cotton-Effekte bei den entsprechenden Wellenlängen (rechts) von poly-169_{THF} (A und B) und poly-169_{DCM} (C und D). Gemessen wurde bei 20°C.

Betrachtet man sich die CD-Spektren genauer fällt auf, dass der positive Cotton-Effekt bei $\lambda \approx 350 \text{ nm}$ im Falle des in DCM polymerisierten Polymers poly-169_{DCM} mit $[\Theta]_{\text{max}} \approx 26.000 \text{ deg cm}^2 \text{ dmol}^{-1}$ in etwa doppelt so stark wie der von poly-169_{THF} ausgeprägt ist. Im Falle von poly-169_{THF} ist während des Annealing-Vorgangs, außerdem eine leichte, bathochrome Verschiebung der Wellenlänge um $\lambda = 4 \text{ nm}$ zu beobachten.

Auffällig ist weiterhin, dass das CD-Spektrum von poly-**169**_{DCM} eine Schulter aufweist, welche vermutlich auf ein weiteres Signal, welches mit dem Signal bei $\lambda \approx 350$ nm überlagert, zurückzuführen ist. Das postulierte Maximum liegt hierbei in etwa bei $\lambda \approx 395$ nm. Da auch dieses im Bereich des $n\text{-}\pi^*$ -Übergangs der Imino-Chromophore des Polymerrückgrats liegt^[114, 118] und sich diese in der Regel über einen breiteren Wellenlängenbereich erstrecken, ist zu vermuten, dass es sich bei diesem Signal um das relevante Polymersignal handelt. Auch auf dieses Signal hatte das Annealing jedoch keine Auswirkung (Abbildung 4-12 D). Unter jener Annahme würde dies bedeuten, dass im Falle von poly-**169**_{DCM} mit $[\Theta]_{\text{max}} \approx 8000 \text{ deg cm}^2 \text{ dmol}^{-1}$ eine helikale Vorzugsrichtung induziert wurde. Da im Falle von poly-**169**_{THF} an dieser Stelle kein Cotton-Effekt zu beobachten ist, würde dies wiederum bedeuten, dass die Polymerisation in THF zu keinerlei Induktion einer Vorzugsrichtung führte. Eine genaue Aussage ist jedoch auf Grund der Tatsache, dass keine eindeutige Zuordnung der Signale getroffen werden konnte, nicht möglich. Da poly-**169**_{DCM} jedoch sowohl für das Signal bei $\lambda \approx 354$ nm als auch bei $\lambda \approx 395$ nm stärker ausgeprägte Cotton-Effekte aufweist, wurde dieses für spätere Katalysen verwendet (Vgl. Kapitel 4.2.4).

4.2.2 Funktionalisierung mit katalytisch aktiven Zentren in der Monomerhauptkette

Wie im vorangehenden Kapitel beschrieben, hat sich die Synthese der Aminosäureseitenkettenfunktionalisierten Monomere **124** und **125** als schwierig erwiesen. Lediglich das L-Lysin-basierte Squaramidmonomer **169** konnte erfolgreich synthetisiert werden, wobei das daraus hergestellte Polymer im Bereich des Polymerrückgrats keinen bzw. nur einen sehr schwach ausgeprägten Cotton-Effekt aufwies (Vgl. Kapitel 4.2.1.3). Aus diesem Grund wurde nun ein Ansatz gewählt, bei dem das katalytisch aktive Zentrum in der Monomerhauptkette angebracht wird (Abbildung 4-13).

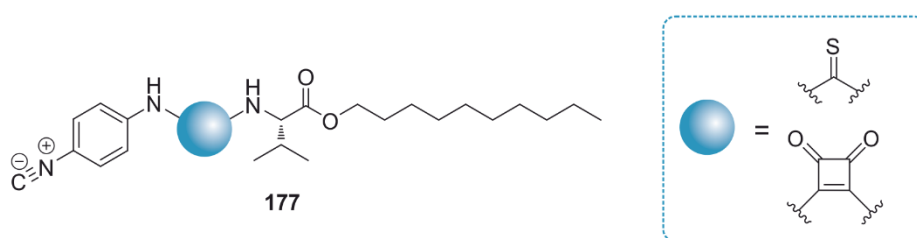
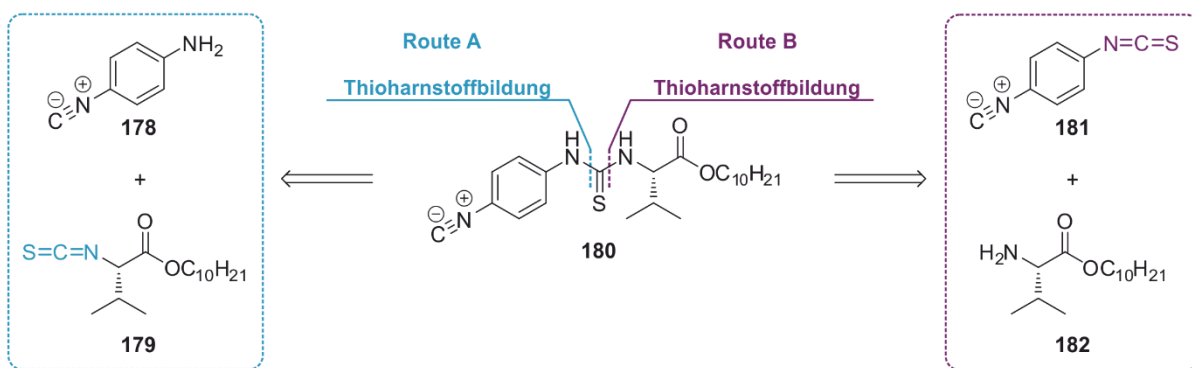


Abbildung 4-13: Schematische Darstellung des herzustellenden Hauptketten-funktionalisierten Thioharnstoff- bzw. Squaramid- Monomers **177** basierend auf L-Valin.

Eine Anbringung des katalytisch aktiven Zentrums innerhalb der Hauptkette hat, gegenüber den Seitenketten-funktionalisierten Monomeren, vor allem den Vorteil, dass das katalytische Zentrum wesentlich näher am Polymerrückgrat liegt. Dadurch sollte auch der induzierende Einfluss der chiralen Mikroumgebung der Helix auf mögliche Katalysereaktionen stark erhöht sein. Auch die räumliche Nähe des Katalysezentrums zum zentrochiralen Element der Aminosäure ist hier wesentlich höher, wodurch auch ein eventuell positiver Einfluss dieses chiralen Zentrums verstärkt werden würde. Dieses Zusammenspiel zwischen Zentrochiralität der Hauptkette und Chiralität der Helix, bei dem das katalytische Zentrum zwischen beiden Elementen positioniert ist, ist in der Literatur bereits beschrieben.^[149] Der strukturelle Aufbau der geplanten Monomerverbindungen **177** wurde dabei stark an das literaturbekannte und im Arbeitskreis REGGELIN schon vielfach verwendete Valin-Decylester-Monomer **208** angelehnt.^[137] In den folgenden Kapiteln wird die Synthese der Monomere, beginnend mit dem entsprechenden Thioharnstoff-Monomer **180** beschrieben.

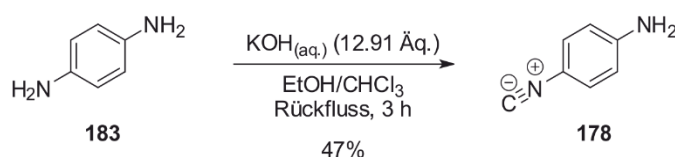
4.2.2.1 Synthese eines L-Valin-basierten Thioharnstoff-Monomers **180**

Für die Synthese des Thioharnstoff-Monomers **180** gibt es zwei alternative Zugangswege, welche jeweils über die Verwendung eines Isothiocyanats als Ausgangsverbindung verlaufen. Die erste Möglichkeit (Route A) sieht dabei die Bildung des Isothiocyanats des Valindecylesters **179** vor, welches anschließend mit Isonitriloanilin **178** zum entsprechenden Thioharnstoff **180** gekuppelt werden kann. Die zweite Möglichkeit (Route B) basiert auf der genau entgegengesetzten Reaktivität der Edukte. Hierbei kann Thioharnstoff **180**, durch Kupplung von Isothiocyanat **181** und dem freien Amin des Valindecylesters **182**, synthetisiert werden (Schema 4-35).



Schema 4-35: Teilretrosynthetische Analyse des herzustellenden Hauptketten-funktionalisierten L-Valin-Thioharnstoff-Monomers **180** mit zwei alternativen Möglichkeiten zur Bildung des Thioharnstoffs.

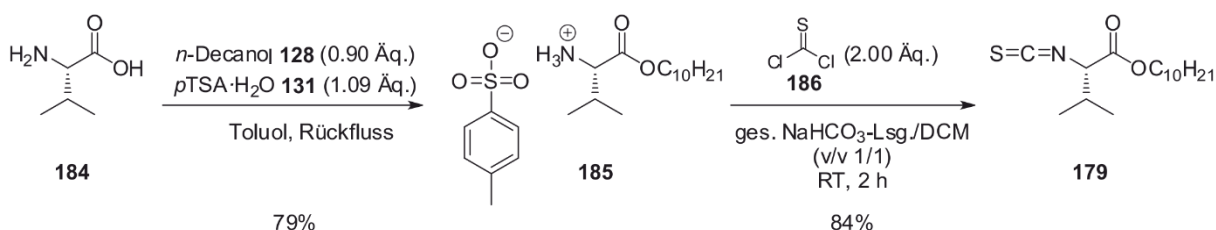
Für die Synthese von Monomer **180** wurde zuerst **Route A** über literaturbekanntes Isonitriloanilin **178** getestet (Schema 4-35 links). Die direkte Synthese über das Isonitril hat den Vorteil, dass eine eventuelle Problematik bei der Dehydratisierung zum Monomer umgangen werden kann. Gemäß der Literatur wird Diaminobenzol **183** in einer Mischung aus Ethanol und Chloroform suspendiert, langsam mit einer wässrigen KOH-Lösung versetzt und die Lösung anschließend drei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Durch die Zugabe von KOH wird das Chloroform deprotoniert, woraufhin die Addition von **183** und die schrittweise Abspaltung der Chloratome unter Bildung des Isonitrils **178** erfolgt (Schema 4-36).^[192-193]



Schema 4-36: Synthese von *N*-(4-Aminophenyl)-Isonitril **178**.^[192-193]

Trotz vollständigem Umsatz kann das Produkt, nach säulenchromatographischer Reinigung, nur mit einer mittleren Ausbeute von 47% isoliert werden. Die Ausbeute liegt damit jedoch im Bereich der Literatur.^[193]

Das Isothiocyanat **179** als zweiter Synthesebaustein wurde über eine zweistufige Sequenz hergestellt. Zunächst erfolgte die Veresterung nach bereits bekannten Fischer-Bedingungen mit *n*-Decanol **128** und *p*TSA·H₂O **131** in Toluol am Wasserabscheider. Nach mehrstufiger Umkristallisation aus Essigester konnte so das Tosylatsalz **185** mit einer Ausbeute von 79% isoliert werden. Die anschließende Umsetzung zum Isothiocyanat **179** erfolgte, in Gegenwart von Thiophosgen **186**, unter Schotten-Baumann-Bedingungen. In Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[194] wurde hierzu **185** in einer Mischung aus ges. NaHCO₃-Lsg. und DCM gerührt, um so das Amin freizusetzen. Durch Zutropfen von Thiophosgen und weiteres Rühren bei RT erfolgte dann in-situ die Bildung des Isothiocyanats **179** (Schema 4-37).

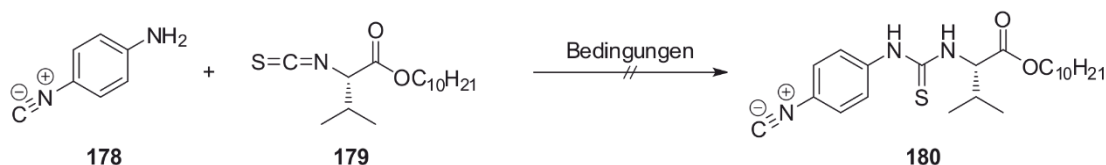


Schema 4-37: Zweistufige Synthese von *N*-Isothiocyanato-L-Valin-decylester **179** über L-Valin-decylester-Ammoniumtosylat **185**.

Nach Phasentrennung und Entfernen des Lösemittels im Vakuum wurde Verbindung **179**, in Form einer stechend riechenden Flüssigkeit, erhalten.

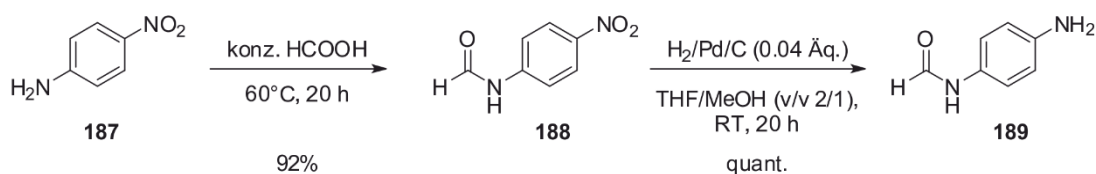
Eine weitere Aufreinigung war auf Grund der hohen Reinheit nicht nötig. Mit den zwei Ausgangsverbindungen **178** und **179** wurde nun die Umsetzung zu Monomer **180** getestet (Tabelle 4-11).

Tabelle 4-11: Getestete Bedingungen zur Herstellung des L-Valin-basierten Thioharnstoff-Monomers **180** ausgehend von Isothiocyanat **179**.



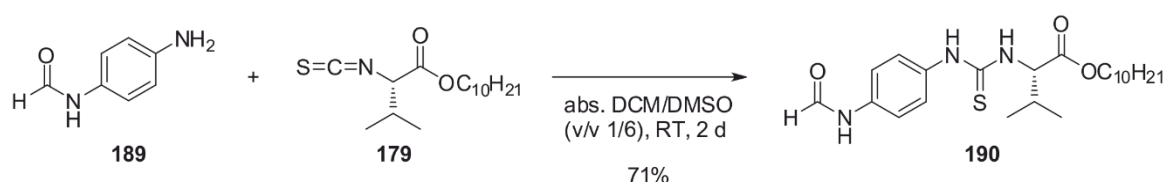
	Lösemittel	Reaktionszeit	Temperatur	Ausbeute
#1	abs. DCM	17 h	RT	-
#2	abs. THF	71.5 h	Rückfluss	-

Die dünnschichtchromatographische Analyse des ersten Versuches zeigte, bei welchen die beiden Edukte bei RT in abs. DCM gerührt wurden, dass auch nach 17 Stunden kaum Umsatz stattfand. Daher wurde die Reaktion in abs. THF wiederholt und die Reaktionslösung nun zum Rückfluss erhitzt. Um den Reaktionsfortschritt zu verfolgen, wurden in zeitlichen Abständen Proben entnommen und mittels ^1H -NMR-Spektroskopie analysiert. Die Auswertung der Integrale zeigte, dass zwar kein Produkt gebildet wurde, die Intensität des Isonitriloanilins **178** jedoch mit zunehmender Zeit stetig abnahm, bis nach drei Tagen keinerlei Aromaten-Signale mehr zu sehen waren. Die Identifizierung möglicher Nebenprodukte war hierbei leider nicht möglich. Da die direkte Synthese über das Isonitril gescheitert ist, wurde alternativ der Zugang über das Formamidoanalogon **189** getestet. Dieses konnte erfolgreich in einer zweistufigen Sequenz, ausgehend von 4-Nitroanilin **187**, hergestellt werden (Schema 4-38). Statt bekannter Literaturvorschriften^[195-196] für die Synthese von *N*-(4-Nitrophenyl)-Formamid **188**, wurde hier ein alternatives, präparativ einfacheres Protokoll^[170] angewandt, wonach Amine durch Erhitzen auf 60°C in konz. Ameisensäure formyliert werden. Nach 20-stündigem Erhitzen konnte hier das Produkt durch Fällung in dest. Wasser mit einer Ausbeute von 92% sauber isoliert werden. Die Ausbeute entspricht denen der bekannten Vorschriften.^[195-196]



Schema 4-38: Zweistufige Synthese von *N*-(4-Aminophenyl)-Formamid **189** durch Formylierung und anschließende Reduktion von 4-Nitroanilin **187**.

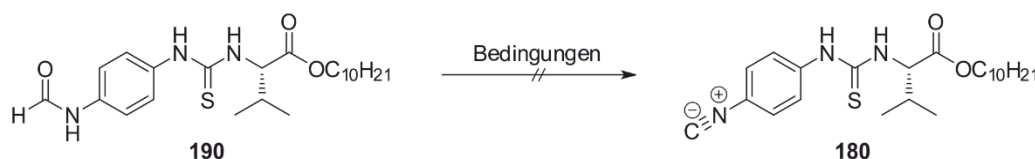
Die Hydrierung erfolgte mit Wasserstoff an Palladium auf Aktivkohle, wobei *N*-(4-Aminophenyl)-Formamid **189** nach Filtration über Celite mit quantitativer Ausbeute und hoher Reinheit hergestellt werden konnte. Für die erneute Thioharnstoffbildung mit Isothiocyanat **179**, wurde **189** in einer Mischung aus abs. DCM und abs. DMSO gelöst und mit **179** versetzt. DMSO diente hierbei als Löslichkeitsvermittler, da das Amin **189** in DCM unlöslich ist. Nach zweitägigem Rühren bei Raumtemperatur und anschließender Reinigung des Rohproduktes mittels Säulenchromatographie, konnte der Thioharnstoff **190** mit einer guten Ausbeute von 71% in Form eines hellgelben Feststoffs isoliert werden (Schema 4-39).



Schema 4-39: Synthese von 3-(*N*-4-Formamidophenyl)thioureido-L-Valin-decylester **190**.

Für die anschließende Überführung in das Monomer **180** wurden erneut verschiedene Bedingungen für die Dehydratisierung getestet (Tabelle 4-12). Dabei wurde darauf geachtet, dass mit 1.10 Äq. des jeweiligen Dehydratisierungsreagenz, nur ein leichter Überschuss gegenüber dem Formamid eingesetzt wurde. Auf diese Weise sollte die gleichzeitige Bildung von Isonitril und Carbodiimid unterdrückt und selektiv das gewünschte Produkt **180** gebildet werden.

Tabelle 4-12: Getestete Dehydratisierungs-Bedingungen zur Herstellung des Hauptketten-funktionalisierten, L-Valin-basierten Thioharnstoff-Monomers **180** ausgehend von Formamid **190**.



	Dehydratisierungs-Bedingungen	Lösemittel	Reaktionszeit	Temperatur	Ausbeute
#1	POCl ₃ (1.10 Äq.), Et ₃ N (3.00 Äq.)	abs. DCM	5 h	0°C-RT	_[a]
#2	I ₂ (1.10 Äq.), PPh ₃ (1.10 Äq.), Et ₃ N (3.00 Äq.)	abs. DCM	5 h	RT	-

^[a]Spuren des Produkts konnten, nach säulenchromatographischer Trennung, ¹H-NMR-Spektroskopisch nachgewiesen werden.

Im Falle der Reaktionsbedingungen mit Phosphorylchlorid in Gegenwart von Triethylamin (#1), konnte das gebildete Produktgemisch mittels Säulenchromatographie getrennt werden, wobei eine Fraktion erhalten wurde, in der hauptsächlich abgespaltenes *n*-Decanol sowie Spuren des Produktes nachgewiesen werden konnten.

In einer weiteren Fraktion konnte Thiohydantoin **191** als Nebenprodukt isoliert werden, welches mit einer Ausbeute von 46% gebildet wurde. Die zweifelsfreie Bestätigung der Bildung von **191** erfolgte dabei durch NMR- und IR-spektroskopische, sowie massenspektrometrische Analyse (Abbildung 4-14). Die Zuordnung weiterer Nebenprodukte war leider nicht möglich.

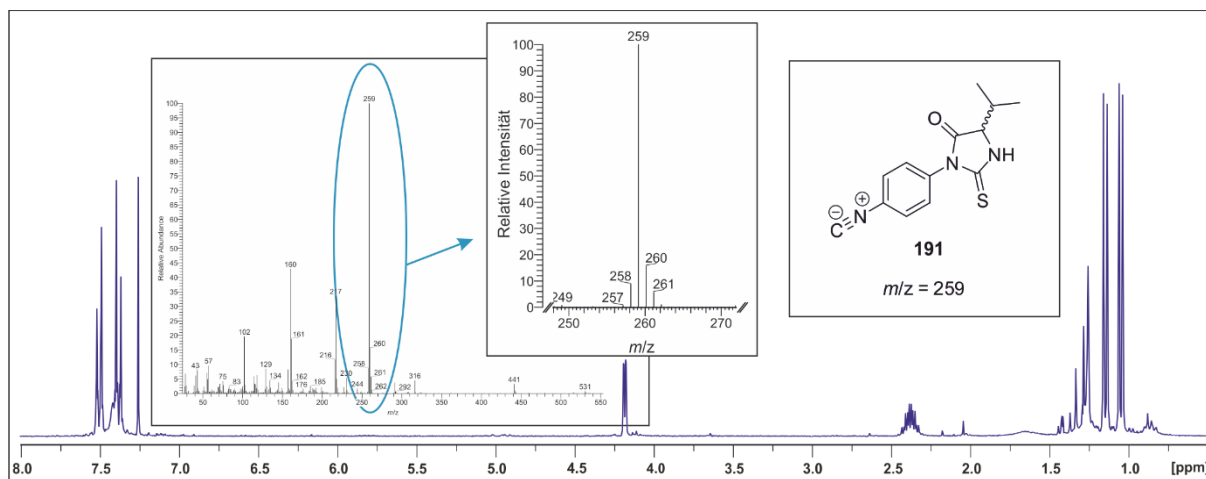


Abbildung 4-14: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 500 MHz, 300 K) und EI-Massenspektrum mit Zoombereich des Molekülionenpeaks des gebildeten Valin-Thiohydantoin **191**.

Bei der Dehydratisierung mittels Iod, Triphenylphosphan in Gegenwart von Triethylamin (#2) konnte die Bildung des Produktes durch NMR-spektroskopische Analyse des Rohproduktes ebenfalls ausgeschlossen werden, allerdings war auch hier keine Zuordnung eventueller Nebenprodukte möglich.

Eine alternative Möglichkeit zur Dehydratisierung von Formamiden, wäre durch die Verwendung von *p*-Toluolsulfonylchlorid in Pyridin gegeben, wobei auch dieses Protokoll für die Bildung von Carbodiimiden aus Harnstoffen bekannt ist.^[197] Da jedoch auch hier, durch die Zugabe der Base, zusätzlich die Gefahr der Cyclisierung besteht, wurde zunächst eine kurze Testreihe mit Verwendung verschiedener Basen durchgeführt, um eine Einschätzung über die generelle Machbarkeit der Reaktion treffen zu können. Hierzu wurden jeweils 50 mg des Formamids **190** in 20 mL DCM gelöst und mit 5 Tropfen der jeweiligen Base versetzt. Nach 24 h wurde das Lösemittel am im Vakuum entfernt und der Rückstand ¹H-NMR-spektroskopisch auf die Bildung des Cyclisierungsprodukts **191** untersucht. Als Basen wurden die tertiären Basen Et₃N und Diisopropylethylamin (DIPEA) als sterisch anspruchsvolleres Äquivalent, sowie Pyridin (Py) eingesetzt (Abbildung 4-15).

Der Vergleich der ¹H-NMR-Spektren des Edukts **190**, des möglichen Cyclisierungsprodukts **192** und der Reaktionsmischungen zeigte, dass im Falle von Et₃N und DIPEA nach 24 h eine vollständige Cyclisierung aufgetreten ist.

Diese zeigt sich sowohl in der Verschiebung der Formamid-Protonen **1** und **2**, sowie des Valin-Methin-Protons **5**, als auch im Verschwinden des Thioharnstoff-Protons **3** bei 9.68 ppm.

Auch im Falle von Pyridin als Base zeigte sich eine teilweise Cyclisierung. Auch wenn nach 24 Stunden noch 43% des Decylesters **190** unverändert vorlagen, zeigte sich, dass die Dehydratisierung zum Monomer an Verbindung **190** nur schwer möglich sein würde. Ein weiterer Faktor der hier in Betracht gezogen werden muss, ist die Tatsache, dass die Zugabe von Base auch für die als Testreaktionen dienende Michael-Reaktion nötig ist. Spätestens hier wäre eine mögliche Cyclisierung fatal.

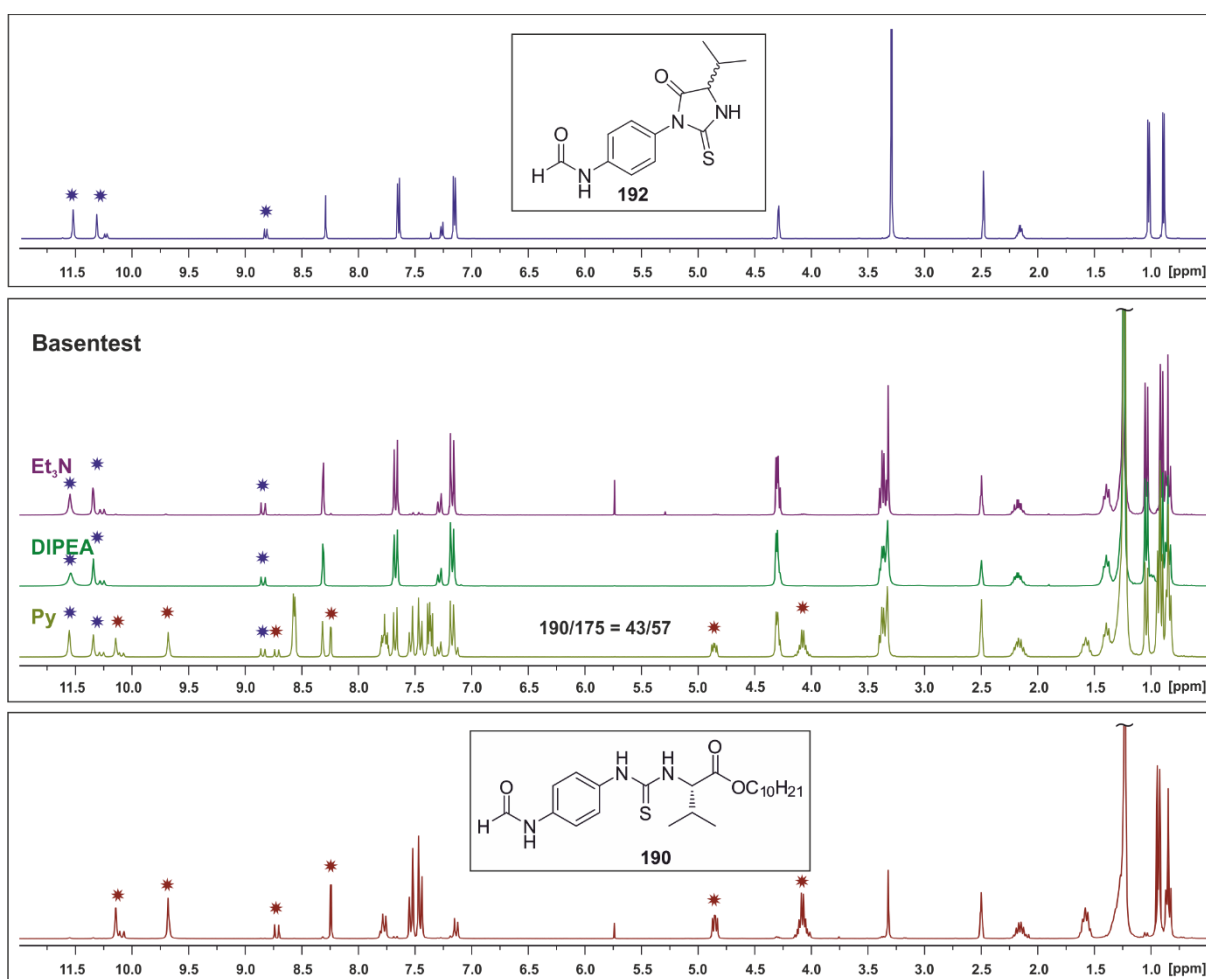
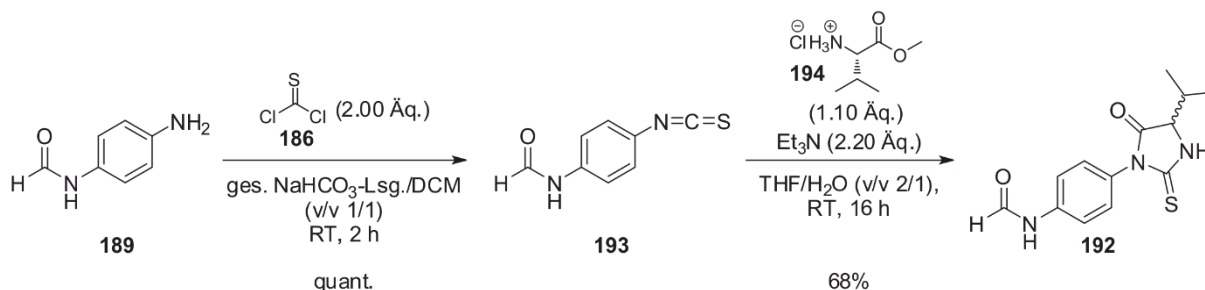


Abbildung 4-15: ¹H-NMR-Spektren von N-(4-(5-Isopropylthiohydantoin)phenyl)-Formamid **192** (DMSO-d₆, 500 MHz, 300 K) (oben), den Reaktionsmischungen der Umsetzungen von **192** mit Et₃N, DIPEA, und Py als Basen (DMSO-d₆, 300 MHz, 300 K) (Mitte) und 3-(N-4-Formamidophenyl)thioureido-L-Valin-decylester **190** (DMSO-d₆, 300 MHz, 300 K) (unten).

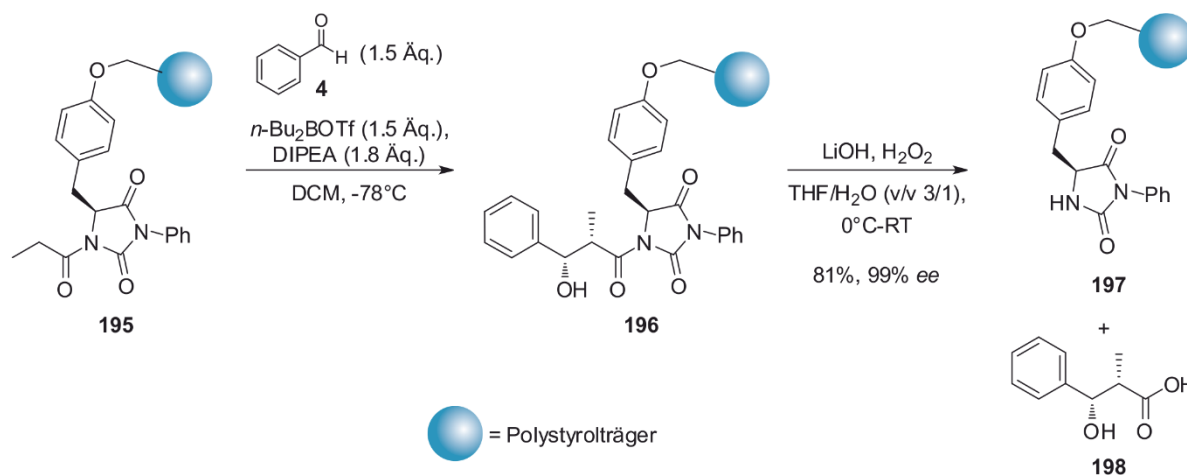
Die Synthese, des als Referenz für die NMR-Analyse dienenden Formamido-Hydantoin **192**, erfolgte über eine zweistufige Sequenz ausgehend von Formamidoanilin **189**. Dabei wurde das Amin zunächst wieder unter Schotten-Baumann-Bedingungen, in einer Mischung aus ges. NaHCO₃-Lsg. und DCM, durch Zugabe von Thiophosgen **186** zum entsprechenden

Isothiocyanat **193** umgesetzt. Das quantitativ erhaltene Produkt konnte anschließend in Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[198] durch Reaktion mit L-Valin-Methylester-Hydrochlorid **194** in das Hydantoin **192** überführt werden (Schema 4-40). Dieses konnte rein, mit einer Ausbeute von 68% isoliert werden.



Schema 4-40: Zweistufige Synthese von *N*-(4-(5-Isopropylthiohydantoin)phenyl)-Formamid **192**.^[198]

In der Literatur ist die asymmetrische Aldolreaktion an Hydantoin-funktionalisiertem Polystyrol **197** von LU beschrieben. Dabei dient dieses als chirales Auxiliar für die asymmetrische Reaktion von *N*-Propionylamid **195** und Benzaldehyd **4** in Gegenwart von DIPEA und *n*-Bu₂BOTf als Lewissäure. Nach hydrolytischer Spaltung mit LiOH/H₂O₂ gelang es so, das Aldolprodukt **198** mit hohen Ausbeuten und Diastereomerenüberschüssen von 99% *ee* herzustellen (Schema 4-41).^[199]



Schema 4-41: Auxiliarbasierte asymmetrische Aldolreaktion mit Hydantoin-funktionalisiertem Polystyrol **197** nach LU.^[199]

Auf Grund der stark ausgeprägten strukturellen Ähnlichkeit des beschriebenen Auxiliars **197** und Monomer **191** (Abbildung 4-16) lag der Gedanke nahe, dass mit **191** ein alternatives Strukturmotiv gegeben ist, welches asymmetrische Katalysen an Polyisocyaniden erlaubt.

Über die kurze Synthesesequenz der Formamid-Vorstufe **192** wäre außerdem ein schneller Zugang zu diesem gegeben.

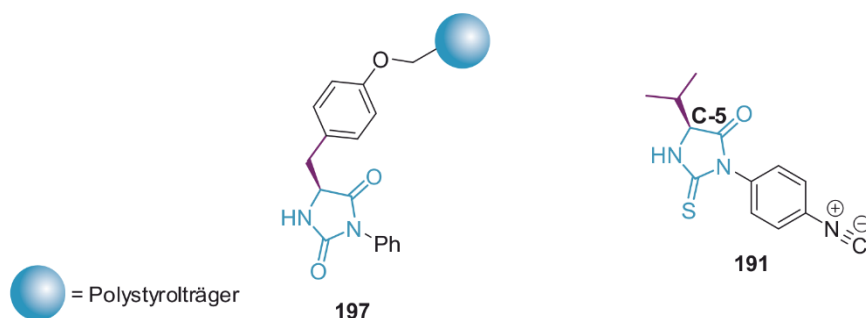


Abbildung 4-16: Strukturelle Gegenüberstellung des von LU beschriebenen Hydantoin-Auxiliars **197** und Thiohydantoin-Monomer **191**.^[199]

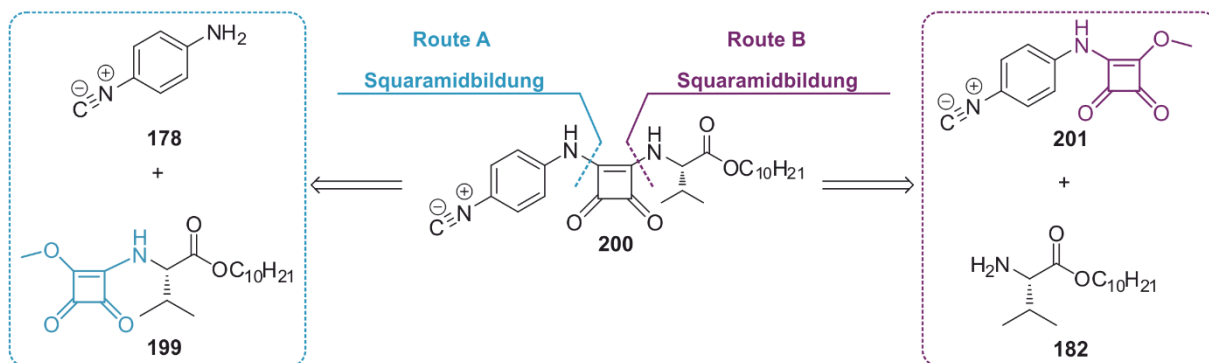
Die Messung des Drehwertes von Formamid **192** zeigte, dass dieses auf Grund der möglichen Enolisierung an C-5 vollständig racemisiert ist. Dies allein wäre in Bezug auf die Katalyse nicht problematisch, da die helikal-chirale Überstruktur des Polymers selbst für die asymmetrische Induktion verantwortlich sein kann bzw. im Idealfall auch verantwortlich sein sollte. Liegt das Monomer jedoch wie hier racemisch vor, ist auch keine bevorzugte, helikale Induktion während der Polymerisation zu erwarten. Eine Möglichkeit die Racemisierung des Stereozentrums zu unterbinden wäre durch *ortho*-Halogenierung des Aromaten gegeben.^[198] Da außerdem bekannt ist, dass Thiohydantoine stärker als Hydantoine zur Racemisierung neigen, wäre durch das Oxa-Analogon von **191** eine wahrscheinlich geeignetere Zielstruktur gegeben. Der Zugangsweg wäre analog nur mit Phosgen möglich.^[200]

Alternativ könnte racemisches Monomer **191** auch mit Hilfe eines chiralen Initiator-Komplexes polymerisiert werden, sodass auf diese Weise eine helikale Vorzugsrichtung induziert werden sollte. Da das Homopolymer vermutlich ungünstige Eigenschaften hinsichtlich der Löslichkeit aufweisen würde, wäre eine weitere Alternative durch Copolymerisation mit einem chiralen, enantiomerenreinen Comonomer gegeben. Hierbei wäre die helikale Vorzugsrichtung durch das Comonomer vorgegeben und **191** lediglich die Funktion des Auxiliars übernehmen. Auch in diesem Fall wäre eine asymmetrische Induktion bei der Katalyse ausschließlich auf die chirale Umgebung der Helix zurückzuführen.

Da sich die Synthese der ursprünglichen Monomer-Zielverbindung **180** auf Grund unerwünschter Cyclisierung und Problemen bei der Dehydratisierung zum Isonitril als aussichtslos herausgestellt hat, wurde dieser Ansatz verworfen. Auch die alternative Synthese des auf dem gebildeten Thiohydantoin basierenden Monomers **191**, lies auf Grund des Racemisierungsproblems nicht hoffen, dass ein schneller Zugang zu einem geeigneten Polymer gewährleistet ist. Daher wurde auch dieser Ansatz bislang nicht weiterverfolgt.

4.2.2.2 Synthese eines L-Valin-basierten Squaramid-Monomers **200**

Auch im Falle der Hauptketten-funktionalisierten Monomere **177** wurde die Synthese des entsprechenden Squaramidmonomers **200** getestet. Die Retrosynthetische Analyse zeigt, dass genau wie im Falle des Thioharnstoff-basierten Monomers **180** zwei mögliche Zugangswege möglich sind, welche parallel verfolgt wurden (Schema 4-42).

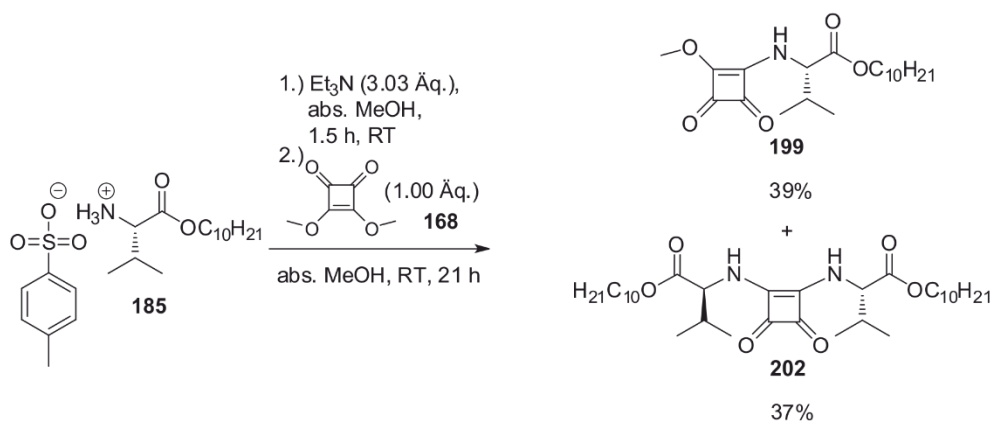


Schema 4-42: Teilretrosynthetische Analyse des herzustellenden Hauptketten-funktionalisierten L-Valin-Squaramid-Monomers **200** mit zwei alternativen Möglichkeiten zur Bildung des Squaramids.

Route A führt erneut über das 4-Isonitriloanilin **178**, welches in nur einem Schritt mit L-Valin-Decylester-Squaramid **199** zum Monomer gekuppelt werden kann. Route B dagegen führt mit einer genau entgegengesetzten Funktionalisierung über das freie Amin des L-Valindecylesters **182** und Isonitrolosquaramid-Monomethylester **201**.

Zunächst wurde der Zugang über **Route A** getestet, da **178** bereits erfolgreich synthetisiert werden konnte und so nur die weitere Synthese von Ausgangsverbindung **199** nötig war.

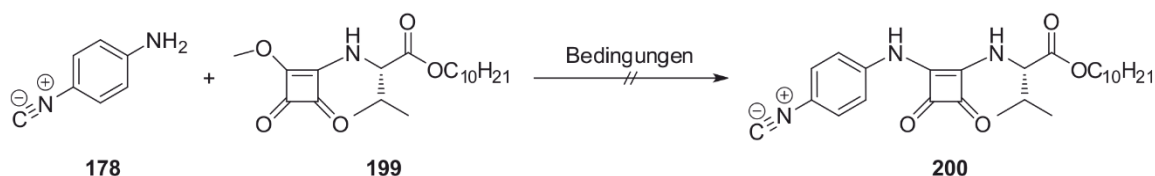
Hierzu wurde L-Valindecylester-Ammoniumtosylat **185** in abs. MeOH gelöst und mit Et₃N versetzt. Nach der so erfolgten Freisetzung des Amins wurde Dimethylsquarat **168** hinzugegeben und die Mischung weitere 21 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Obwohl die beiden Ausgangsverbindungen **185** und **168** äquimolar eingesetzt wurden zeigte sich, dass nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohprodukts ein 1:1-Gemisch des einfach, sowie doppelt amidierten Produkts **199** bzw. **202** isoliert werden konnte (Schema 4-43). Die eindeutige Zuordnung der beiden Produkte erfolgte über 2D-NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie.



Schema 4-43: Synthese von Monofunktionalisiertem L-Valin-Decylester-Squaramid-Monomethylester **199**.

Mit Hilfe des monofunktionalisierten Squaramids **199** wurde anschließend die Umsetzung zu Monomer **200** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen getestet (Tabelle 4-13). Dabei wurde zunächst die Kupplung unter Standardbedingungen bei Raumtemperatur in abs. Methanol getestet. Die dünnschichtchromatographische Analyse zeigte jedoch, dass die beiden Edukte **178** und **199** unverändert in der Reaktionslösung vorlagen. Auf eine Aufarbeitung und weitere Analyse der Rohmischung wurde daher verzichtet (#1).

Tabelle 4-13: Getestete Bedingungen zur Synthese von **200** über direkte Squaramidbildung von 4-Isonitriloanilin **178** und L-Valin-Decylester-Squaramid-Monomethylester **199**.^[201-202]

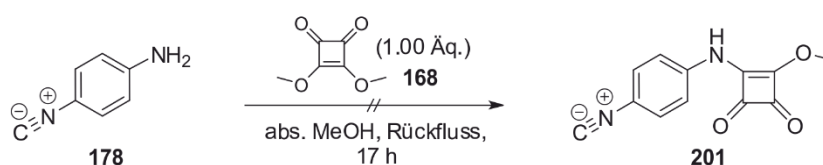


	Katalysator / Äq.	Lösemittel	Reaktionszeit	Temperatur	Ausbeute
#1	-	abs. MeOH	22 h	RT	-
#2	Zn(OTf) ₂ (0.15 Äq.)	abs. MeOH	22 h	RT	-
#3	Zn(OTf) ₂ (0.15 Äq.)	abs. MeOH	29 h	Rückfluss	-

Auf Grund der schlechteren Reaktivität von Anilinen im Vergleich zu aliphatischen Aminen entwickelte die Gruppe um TAYLOR eine Methode zur Kupplung von Squaraten, welche auf der Zugabe von Lewis-Säure-Katalysatoren wie z.B. SnCl₄, ZnCl₂ oder Sc(OTf)₃ basiert. Dabei stellte sich die Zugabe katalytischer Mengen Zn(OTf)₂ als besonders effizient heraus.^[201] Dieselbe Reaktionsführung wie zuvor, jedoch unter Zugabe von Zn(OTf)₂ führte im vorliegenden Fall allerdings zu keiner Verbesserung. Auch hier lagen die Edukte weiterhin unverändert in der Reaktionslösung vor (#2).

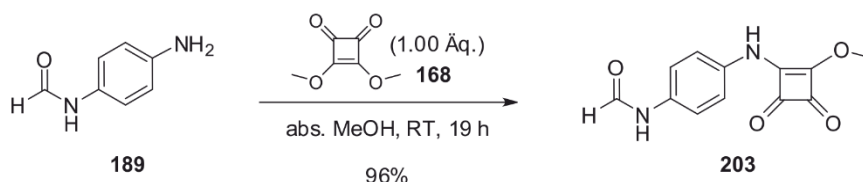
Auch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur (#3) führte zu keinerlei Veränderung. Obwohl das Originalprotokoll^[201] die Verwendung einer siedenden Mischung aus Toluol und DMF vorsah, wurde diese Variante nicht weiter getestet, da die parallel verfolgte Strategie über **Route B** zu diesem Zeitpunkt bereits erfolgsversprechender schien.

Hierzu wurde zunächst versucht Isonitrosquaramid-Monomethylester **201** als entsprechenden Kupplungspartner zu synthetisieren. Zu diesem Zweck wurden 4-Isonitriloanilin **178** und Dimethylsquarat äquimolar in abs. Methanol gelöst und 17 h zum Rückfluss erhitzt. Der dabei ausfallende Feststoff wurde abfiltriert, mit Methanol gewaschen und anschließend NMR-spektroskopisch sowie massenspektrometrisch untersucht (Schema 4-44).



Schema 4-44: Synthese von 4-Isonitrilophenyl-Squaramid-Monomethylester **201**.

Es zeigte sich, dass das EI-Massenspektrum des Rohproduktes zwar einen klaren Produktpeak aufwies, das entsprechende NMR-Spektrum jedoch keine deutliche Zuordnung von Produktsignalen zuließ. Auf Grund der geringen Löslichkeit des Produktes wurde auf eine weitere Aufreinigung verzichtet und in einem parallelen Versuch die analoge Umsetzung ausgehend von 4-Formamidoanilin **189** getestet. Nach 19-stündigem Rühren einer ebenfalls äquimolaren Mischung der beiden Edukte **189** und **168** bei Raumtemperatur, fiel auch hier ein Feststoff aus, welcher durch einfache Filtration und waschen mit Methanol isoliert und gereinigt werden konnte. Der grüngelbe Feststoff, welcher mit fast quantitativer Ausbeute isoliert wurde, konnte mittels NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie eindeutig charakterisiert und Verbindung **203** zugeordnet werden.



Schema 4-45: Synthese von 4-Formamidophenyl-Squaramid-Monomethylester **203**.

Die Kupplung zur Monomervorstufe **204** erfolgte nun durch Zugabe von L-Valindecylester-Ammoniumtosylat **185** in Gegenwart von Et₃N, wobei die Zugabe eines Überschusses der Base zur Freisetzung des Aminosäure-Amins dient (Tabelle 4-14).

Hier wird nun auch der Vorteil von **Route B** ersichtlich. Die zweite Kupplung an der noch freien Methylsquaratsposition erfolgt nun nicht mehr ausgehend von einem unreaktiveren Anilinderivat, sondern einem aliphatischen Amin. Die Reaktivität ist damit deutlich erhöht. Zunächst wurden die Reaktionsbedingungen unter Rückfluss in einer Mischung aus abs. DCM/MeOH/DMSO getestet, wobei DMSO als Löslichkeitsvermittler für den schwerlöslichen Formamidosquaramid-Monomethylester **203** hinzugegeben wurde. Nach wässriger Aufarbeitung sowie säulenchromatographischer Reinigung konnte das Produkt rein, mit einer Ausbeute von 63% isoliert werden (#1). Durch einen Wechsel des Lösemittels hin zu reinem abs. DMF bei RT konnte die Aufreinigung wesentlich vereinfacht werden. Durch einfaches Eintropfen der Reaktionslösung in einem Überschuss dest. Wasser fällt das Produkt aus und wird nach Filtration und Auskochen in EE ebenfalls elementaranalysenrein, mit einer leicht verbesserten Ausbeute von 69% isoliert (#2).

Tabelle 4-14: Bedingungen zur Synthese von 3-(*N*-(4-Formamidophenyl)amino)-4-((*L*-Valindecylester)amino)-cyclobut-3-en-1,2-dion **204**.

	185 / Äq.	Lösemittel	Reaktionszeit	Temperatur	Ausbeute
#1	1.10 Äq.	abs. DCM/MeOH/DMSO (v/v/v 3/1/1)	20 h	Rückfluss	63%
#2	1.19 Äq.	abs. DMF	10 d	RT	69%

Die finale Überführung in Monomer **200** wurde zunächst wieder unter den bekannten Bedingungen mit Phosphoroxychlorid und Triethylamin getestet. Dabei indizierte die dünnschichtchromatographische Analyse, nach nur 3.5 Stunden ein vollständiges Abreagieren des Edukts. Allerdings war auch keinerlei Neubildung eines isolierbaren Spots zu beobachten, weshalb eine säulenchromatographische Trennung und Analyse der Rohmischung unmöglich war (Tabelle 4-15 #1). Durch Verwendung des zuvor bereits erfolgreich verwendeten Burgess-Reagenz **141** war dagegen schon nach kurzer Zeit ein vollständiger Umsatz des Eduktes sowie die gleichzeitige Bildung des Produkts zu erkennen. Monomer **200** konnte durch säulenchromatographische Trennung elementaranalysenrein und mit guten Ausbeuten bis zu 65% isoliert werden (#2).

Tabelle 4-15: Getestete Dehydratisierungs-Bedingungen zur Herstellung des Hauptketten-funktionalisierten, L-Valin-basierten Squaramid-Monomers **200**.



	Dehydratisierungs-Bedingungen	Lösemittel	Reaktionszeit	Temperatur	Ausbeute
#1	POCl ₃ (1.50 Äq.), Et ₃ N (3.00 Äq.)	abs. DCM	3.5 h	0°C-RT	-
#2	Burgess-Reagenz 141 (1.50 Äq.)	abs. DCM	4 h	RT	65%

Die eindeutige Identifizierung und Charakterisierung erfolgte auch hier mit Hilfe von NMR-, IR-Spektroskopie und Massenspektrometrie (Abbildung 4-17).

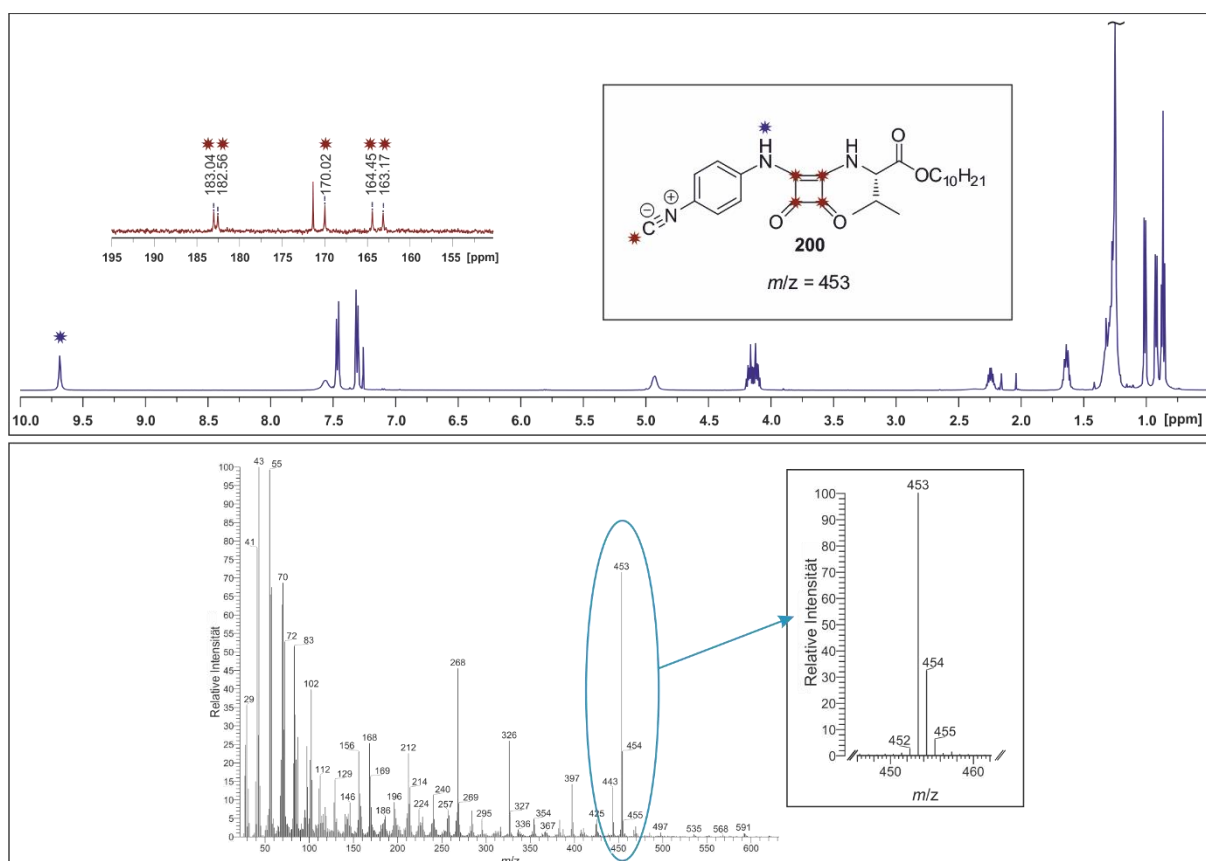
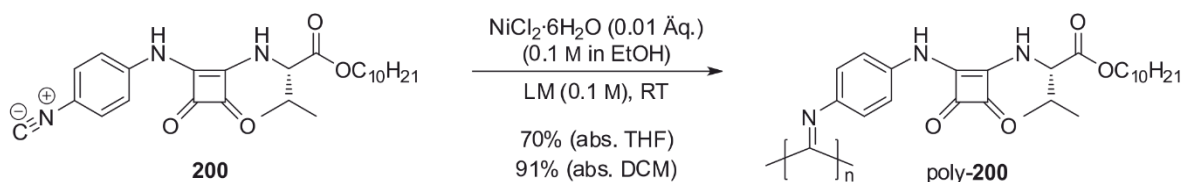


Abbildung 4-17: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 500 MHz, 300 K) (oben, blau) und ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 125 MHz, 300 K) (oben, rot) des Hauptketten-funktionalisierten, L-Valin-basierten Squaramidmonomers **200**. Bestätigung der Bildung des Squaramids über die Bildung des amidischen Protons bei 9.69 ppm (blauer Stern). EI-Massenspektrum und Zoombereich des Molekülionenpeaks (unten).

Über die vorgestellte Route zur Synthese von Squaramid-Monomer **200** konnte das erste Hauptketten-funktionalisierte Monomer erfolgreich hergestellt werden. Die Gesamtausbeute betrug hierbei gute 28% über sieben Stufen.

Auch **200** wurde nach dem bekannten Polymerisationsprotokoll für Aminosäure-basierte Isonitrile mit $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ als Katalysator polymerisiert (Schema 4-46).^[121, 125]

Entsprechend wurde das Monomer erneut im jeweiligen Lösemittel (0.1 M) gelöst und durch Zuspritzen von 0.01 Äq. $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, gelöst in EtOH (0.1 M), initiiert. Durch ein Monomer zu Katalysator-Verhältnis von 1/100 wurde die Kettenlänge wiederum auf 100 Wiederholungseinheiten pro Polymerkette eingestellt. Auch hier wurde die Polymerisation vergleichend in abs. THF bzw. abs. DCM durchgeführt.



Schema 4-46: Polymerisation von L-Valin-Squaramid-Monomer **200** mit $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ als Katalysator.

Da auf Grund einer erhöhten Polarität von poly-**200** die Fällung in reinem Methanol lediglich zu einer geringen Ausbeute der Polymere führte, wurde das Lösemittel angepasst. Durch zweimaliges Umfällen aus THF in einer MeOH/H₂O-Mischung (v/v 3/1) und anschließender Gefriertrocknung konnten poly-**200**_{THF} und poly-**200**_{DCM} mit einer Ausbeute von 70% bzw. 91% isoliert werden. Der Vergleich der GPC-Chromatogramme zeigt, dass auch hier monomodale Polymere erhalten wurden, wobei die Polymerisation in THF mit einem PDI von 2.85 eine wesentlich engere Molekulargewichtsverteilung erzielte als die Polymerisation in DCM mit einem PDI von 5.33 (Abbildung 4-18).

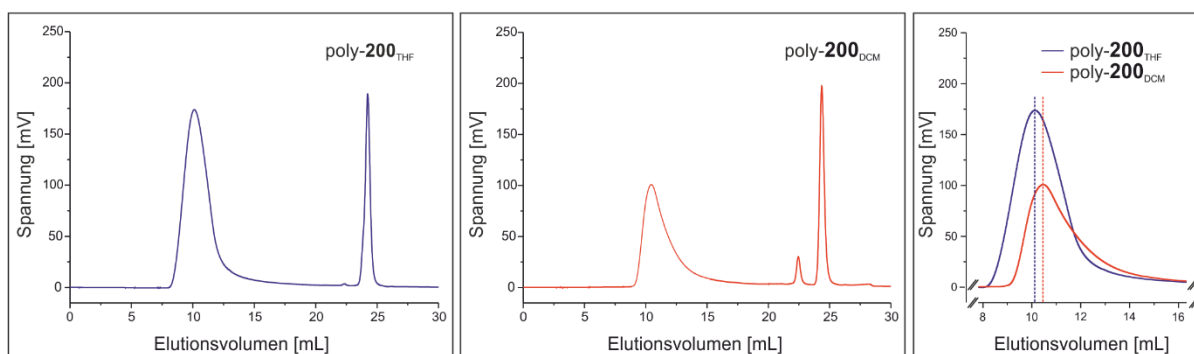


Abbildung 4-18: Vergleich der GPC-Chromatogramme von poly-**200**_{THF} (blaue Kurve) bzw. poly-**200**_{DCM} (rote Kurve), gemessen in THF/0.1 w-% TBAB. Vergrößerter Ausschnitt zum Vergleich der Kurven (rechts).

Auch das mittlere Molekulargewicht war im Falle von poly-**200**_{THF} mit $1.02 \cdot 10^7 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ um eine halbe Potenz höher als bei poly-**200**_{DCM} mit $4.82 \cdot 10^6 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$. In beiden Fällen liegt das ermittelte mittlere Molekulargewicht weit über dem theoretischen mit $4.5 \cdot 10^4 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$.

Da jedoch beide Signale nahe der Ausschlussgrenze der Säule liegen, ist eine genauere Auswertung der Chromatogramme nicht möglich.

Die chiroptische Analyse des Polymers mittels CD-Spektroskopie zeigt ein positives, stark ausgeprägtes Signal bei ca. 428 nm, was für die Ausbildung eines einhändig helikal-chiralen Polymerrückgrats spricht. Das höhere Molekulargewicht von poly-**200**_{THF} hat direkte Auswirkung auf die Löslichkeit, was sich bei der Messung der entsprechenden CD-Spektren zeigte. So löste sich poly-**200**_{DCM} bereits bei Raumtemperatur, poly-**200**_{THF} dagegen erst nach eintägigem Erhitzen auf 100°C vollständig in Toluol. Die zeitliche Veränderung der Cotton-Effekte durch Annealing in Toluol bei 100°C wurde jeweils über einen Zeitraum von ca. 12 Tagen verfolgt. Dabei zeigte sich, dass in beiden Fällen bereits nach vier Tagen eine Sättigung eingetreten ist und die Maximalwerte mit $[\Theta]_{\max} \approx 30.000 \text{ deg cm}^2 \text{ dmol}^{-1}$ (poly-**200**_{THF}) bzw. $[\Theta]_{\max} \approx 27.000 \text{ deg cm}^2 \text{ dmol}^{-1}$ (poly-**200**_{DCM}) sehr nah beieinander liegen (Abbildung 4-19).

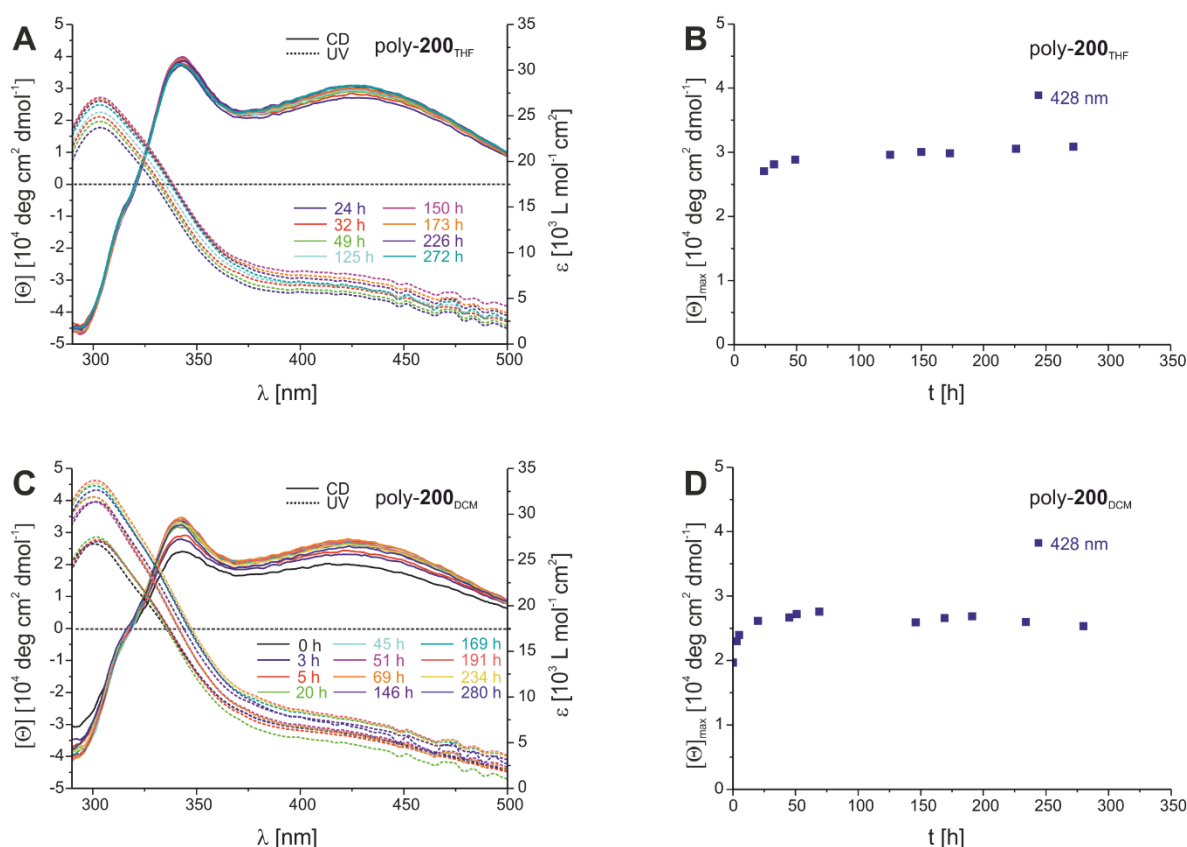


Abbildung 4-19: Zeitabhängige CD- und UV/Vis-Spektren des Annealings in Toluol bei 100°C (links) und zeitabhängige Änderung der lokalen Maxima der Cotton-Effekte bei $\lambda \approx 428 \text{ nm}$ (rechts) von poly-**200**_{THF} (A und B) und poly-**200**_{DCM} (C und D). Gemessen wurde bei 20°C.

Auffällig ist außerdem, dass auch hier, wie zuvor im Falle des Lysin-Polymers poly-**169** vermutet, zwei Signale bei $\lambda \approx 343 \text{ nm}$ und $\lambda \approx 428 \text{ nm}$ zu beobachten sind. In diesem Fall war es jedoch Möglich das breite, langwelligere Signal dem Polymerrückgrat zuzuordnen.

Ein Vergleich der CD-Spektren von poly-**200**_{DCM} und der entsprechenden Monomer-Vorstufe **204** in Chloroform zeigte eindeutig, dass **204** selbst bei $\lambda \approx 343$ nm einen positiven Cotton-Effekt aufweist (Abbildung 4-20 A). Diese Beobachtung stärkt weiter die zuvor angestellte Vermutung bezüglich der Zuordnung der Cotton-Effekte im CD-Spektrum des Lysin-Polymers poly-**169**_{DCM} (Vgl. Kapitel 4.2.1.3).

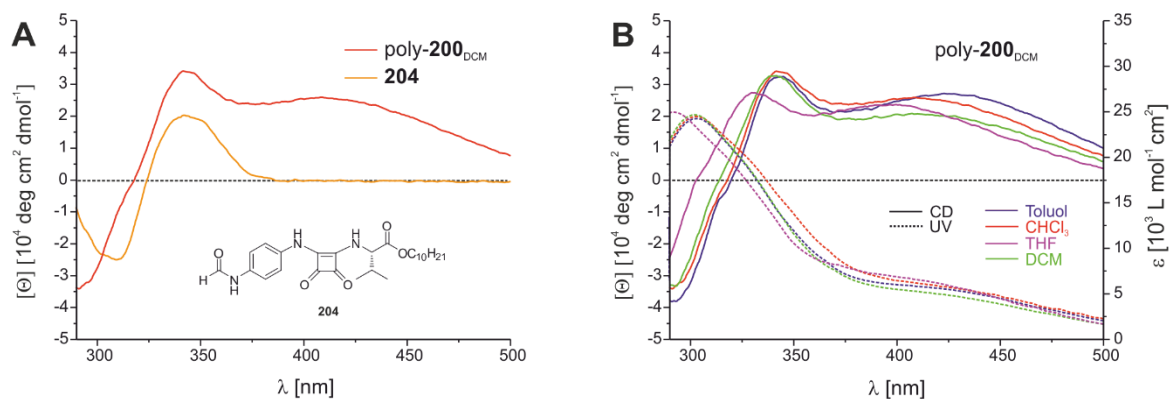


Abbildung 4-20: Vergleich der CD-Spektren von poly-**169**_{DCM} (annealt) und **204** in CHCl_3 bei 20°C (A). CD- und UV/Vis-Spektren von poly-**169**_{DCM} (annealt) in verschiedenen Lösemitteln bei 20°C (B).

Um die Intensität des Cotton-Effekts in Abhängigkeit verschiedener, für spätere Katalysereaktionen relevanter Lösemittel zu untersuchen, wurden CD-Spektren verdünnter Lösungen von poly-**200**_{DCM} in CHCl_3 , THF und DCM vermessen und mit dem in Toluol gemessenen Spektrum verglichen (Abbildung 4-20 B). Die Messungen erfolgten dabei immer mit annealtem poly-**200**_{DCM}. Beim Vergleich der Kurvenverläufe fällt zunächst auf, dass sich die Cotton-Effekt-Maxima mit steigender Polarität der verwendeten Lösemittel zu kürzeren Wellenlängen verschieben. Der Verschiebungsbereich beläuft sich dabei zwischen $\lambda \approx 428$ -400 nm. Dieser Zusammenhang schlägt sich auch auf die Intensität der Signale nieder. Mit zunehmender Polarität sinkt das Maximum von $[\Theta]_{\text{max}} \approx 27.000 \text{ deg cm}^2 \text{ dmol}^{-1}$ (Toluol) auf $[\Theta]_{\text{max}} \approx 24.000 \text{ deg cm}^2 \text{ dmol}^{-1}$ (THF). Dichlormethan stellt dabei mit dem niedrigsten Wert von $[\Theta]_{\text{max}} \approx 21.000 \text{ deg cm}^2 \text{ dmol}^{-1}$ eine Ausnahme dieser Reihe dar.

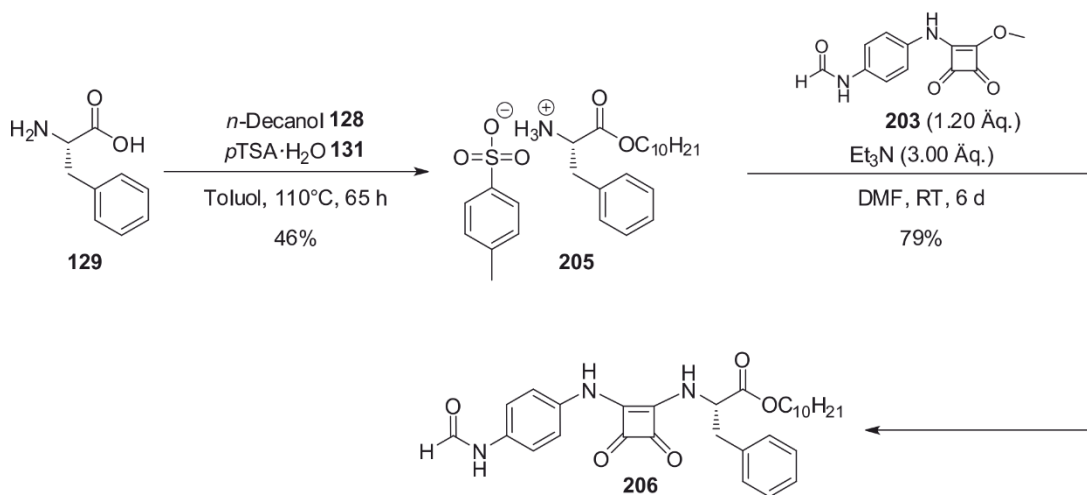
Festzuhalten bleibt, dass trotz der beschriebenen Faktoren in allen getesteten, relevanten Lösemitteln hohe Werte für die molare Elliptizität von $[\Theta]_{\text{max}} \geq 21.000 \text{ deg cm}^2 \text{ dmol}^{-1}$ erhalten wurden, was für das Vorliegen einer weitgehend einhändig konfigurierten Helix spricht.

Mit poly-**200** konnte das erste Hauptketten-funktionalisierte Squaramidpolymer erfolgreich synthetisiert werden. Auf Grund der etwas besseren Löslichkeit von poly-**200**_{DCM} als von poly-**200**_{THF} und einem quasi gleichstark ausgeprägten CD-Signal, wurde dieses für spätere Katalysereaktionen verwendet.

4.2.2.3 Synthese eines L-Phenylalanin-basierten Squaramid-Monomers **207**

Mit dem im vorherigen Kapitel beschriebenen Monomer **200** gelang es zum ersten Mal ein Hauptketten-funktionalisiertes Squaramid-Monomer zu synthetisieren, zu charakterisieren und anschließend zu polymerisieren. Da das entsprechende Polymer poly-**200** wie zu erwarten eine gute Löslichkeit in einer Vielzahl verschiedener Lösemittel, sowie vielversprechende chiroptische Eigenschaften aufwies, sollte mit **207** ein weiteres Monomer dieser Klasse hergestellt werden. Unterscheiden sollten sich die entsprechenden Monomere lediglich in der Wahl der Aminosäure. Auf diese Weise sollte es möglich sein, in späteren Katalysereaktionen Rückschlüsse auf den sterischen Einfluss der Aminosäure-Seitengruppe dieser ziehen zu können.

Die Synthese von **206** erfolgte analog zu der zuvor erfolgreich entwickelten Synthesesequenz ausgehend von L-Phenylalanin **129** (Schema 4-47). Die Veresterung wurde hierzu erneut unter Fischer-Bedingungen mit *p*TSA·H₂O und *n*-Decanol **128** am Wasserabscheider durchgeführt. Nach zweimaliger Umkristallisation des Rohprodukts aus EE konnte das Ammoniumtosylat **205** zwar nur mit einer mittleren Ausbeute von 46%, aber dafür mit sehr hoher Reinheit isoliert werden.



Schema 4-47: Zweistufige Synthese der Monomervorstufe **206** über eine Veresterung von L-Phenylalanin **129** mit *n*-Decanol **128** und anschließende Kupplung mit 4-Formamidophenyl-Squaramid-Monomethylester **203**.

Die Kupplung zum Formamid **206** erfolgte nach dem zuvor bereits verbesserten Protokoll in DMF. Nach sechstägigem Rühren mit Formamidosquaramid-Monomethylester **203** und Et₃N konnte Verbindung **206** nach Fällung in dest. Wasser und anschließendem Auskochen des Rohprodukts mit EE rein, mit einer guten Ausbeute von 79% erhalten werden.

Die Verwendung von nicht absolutiertem Lösemittel führte zu keiner Verschlechterung bezüglich der Ausbeute, wodurch die Synthesevorschrift nochmals vereinfacht werden konnte. Die abschließende Überführung in Monomer **207** erfolgte, wie zuvor erfolgreich mit Monomer **200** getestet, unter Verwendung des Burgess-Reagenz **141**^[176] (Tabelle 4-16 #1). Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde das Produkt mit einer Ausbeute von 58% und hoher Reinheit isoliert. Um zu überprüfen, ob die Ausbeute durch einen weiteren Wechsel der Dehydratisierungsbedingungen gesteigert werden kann, wurde nochmal die Variante mit Iod, Triphenylphosphan und Triethylamin getestet.^[172] Erneut wurde Verbindung **207** gebildet, welche auch hier nach Reinigung durch Chromatographie isoliert werden konnte. Allerdings betrug die Ausbeute nur 42% (#2).

Tabelle 4-16: Getestete Dehydratisierungs-Bedingungen zur Herstellung des Hauptketten-funktionalisierten L-Phenylalanin-basierten Squaramid-Monomers **207**.



	Dehydratisierungs-Bedingungen	Lösemittel	Reaktionszeit	Temperatur	Ausbeute
#1	Burgess-Reagenz 141 (1.50 Äq.)	abs. THF	16 h	RT	58%
#2	I ₂ (1.51 Äq.), PPh ₃ (1.49 Äq.), Et ₃ N (3.00 Äq.)	abs. THF	22 h	RT	42%

Die eindeutige Charakterisierung von Monomer **207** erfolgte auch hier mittels NMR- und IR-spektroskopischer sowie massenspektrometrischer ($m/z = 501$) Analyse (Abbildung 4-21).

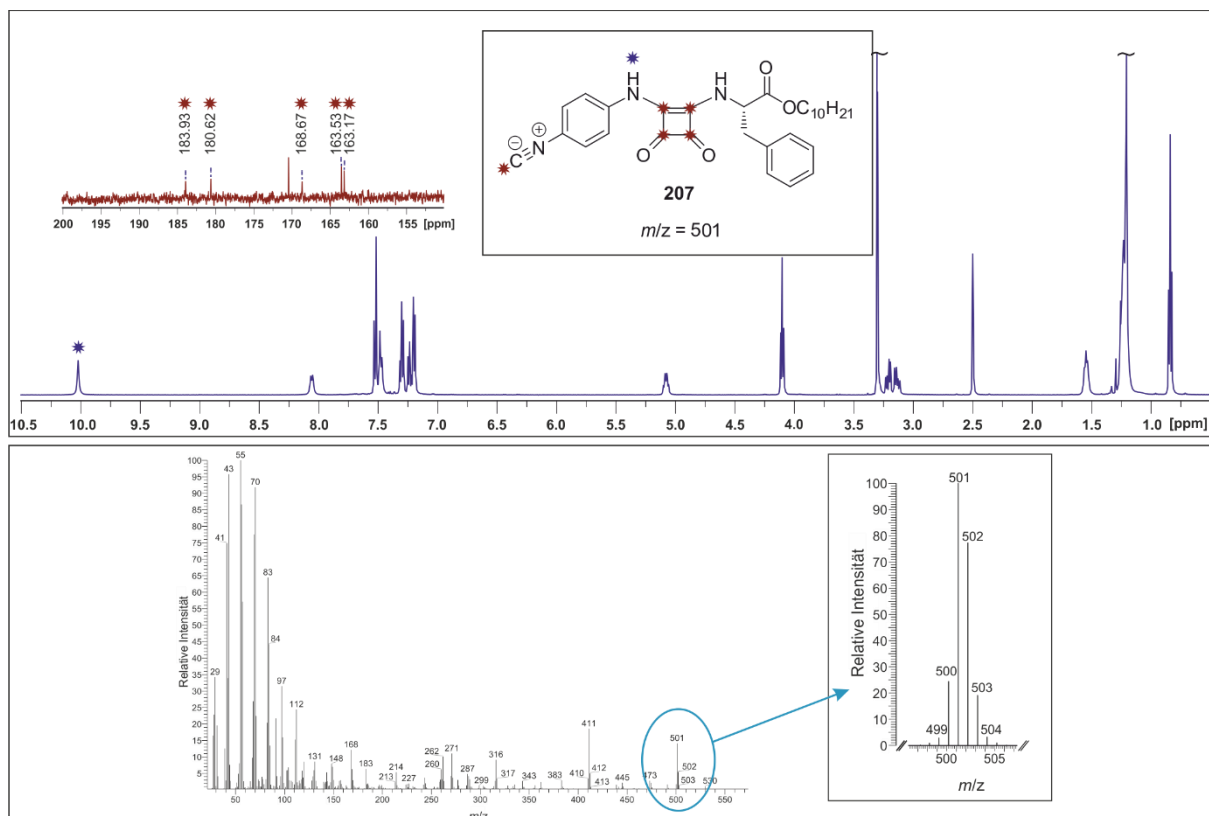
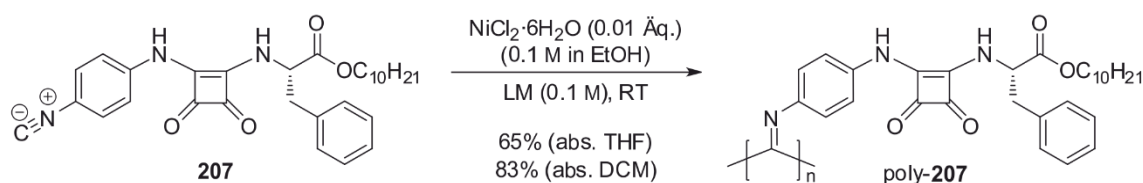


Abbildung 4-21: ^1H -NMR-Spektrum (DMSO-d_6 , 500 MHz, 300 K) (oben blau) und ^{13}C -NMR-Spektrum (DMSO-d_6 , 125 MHz, 300 K) (oben rot) des Hauptketten-funktionalisierten L-Phenylalanin-basierten Squaramidmonomers **207**. Bestätigung der Bildung des Squaramids über die Bildung des amidischen Protons bei 10.02 ppm (blauer Stern). EI-Massenspektrum und Zoombereich des Molekülionenpeaks (unten).

Die Polymerisation von Monomer **207** erfolgte ebenfalls in Gegenwart von $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ als Katalysator mit einem Monomer zu Katalysator-Verhältnis von 1/100 (Schema 4-48).^[121, 125] Auch hier wurde die Polymerisation zum Vergleich in abs. THF und abs. DCM durchgeführt.



Schema 4-48: Polymerisation von L-Phenylalanin-Squaramid-Monomer **207** mit $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ als Katalysator.

Nachdem die jeweiligen Polymere erneut in einer $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ -Mischung (v/v 3/1) gefällt, durch Zentrifugation getrennt und anschließend aus Dioxan gefriergetrocknet wurden, konnten diese mit einer Ausbeute von 65% ($\text{poly-207}_{\text{THF}}$) bzw. 83% ($\text{poly-207}_{\text{DCM}}$) isoliert werden. Wie auch zuvor im Falle des L-Valin-Polymers, ist die Ausbeute für $\text{poly-207}_{\text{DCM}}$ ca. 20% höher als für $\text{poly-207}_{\text{THF}}$. Wieder konnte mittels GPC-Analyse in THF eine monomodale Polymerverteilung nachgewiesen werden (Abbildung 4-22).

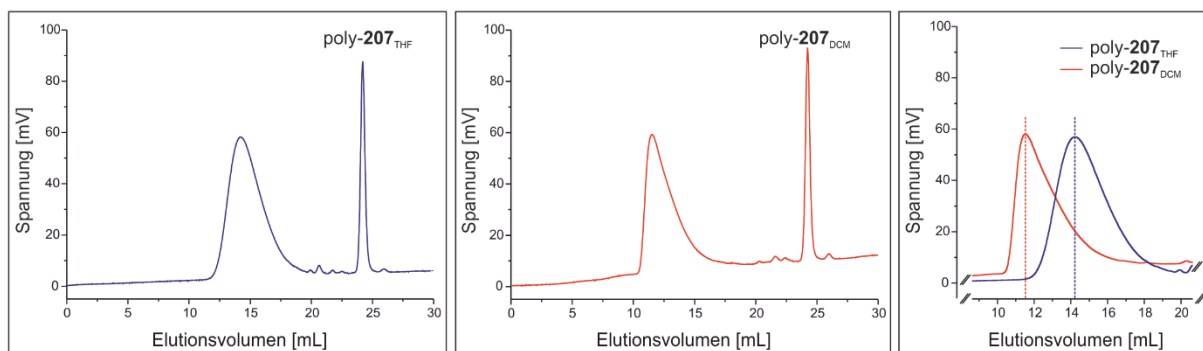


Abbildung 4-22: Vergleich der GPC-Chromatogramme von poly-207_{THF} (blaue Kurve) bzw. poly-207_{DCM} (rote Kurve), gemessen in THF/0.1 w-% TBAB. Vergrößerter Ausschnitt zum Vergleich der Kurven (rechts).

Im Vergleich zum L-Valin-Polymer poly-200 weisen die PDIs jedoch keine große Diskrepanz auf und liegen mit 3.94 (poly-207_{THF}) bzw. 3.95 (poly-207_{DCM}) im exakt gleichen Bereich.

Auffällig ist jedoch der große Unterschied der gewichtsmittleren Molekulargewichte. Dabei lieferte die Polymerisation in THF mit $M_w = 1.36 \cdot 10^5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ wesentlich kürzere Ketten als die Polymerisation in DCM mit $M_w = 1.13 \cdot 10^6 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$. Ob das Lösemittel hierbei einen direkten Effekt hat, kann nicht abschließend gesagt werden. Die beobachteten Unterschiede sind höchstwahrscheinlich eher auf experimentelle Ungenauigkeiten beim Zuspritzen der Initiatorlösung zurückzuführen, da der Fehler bei den geringen verwendeten Volumina recht groß ist.

Die chiroptische Analyse der Polymere mittels CD-Spektroskopie zeigte einen sehr ähnlichen Verlauf der Spektren zu denen der L-Valin-basierten Polymere poly-200 (Vgl. Kapitel 4.2.2.2). Genau wie zuvor können auch hier zwei positive Cotton-Effekte im Bereich von $\lambda \approx 340 \text{ nm}$ und $\lambda \approx 428 \text{ nm}$ beobachtet werden. Die zeitabhängigen Verläufe der Maxima der Cotton-Effekte während dem Annealing bei 100°C zeigte, dass die Sättigung der Kurve bereits nach drei Tagen erreicht ist (Abbildung 4-23). Auf Grund der geringen Löslichkeit beider Polymere in Toluol bei RT, konnte der erste Wert erst nach 24 Stunden gemessen werden, sodass keine Aussage über den Startwert getroffen werden kann. Auffällig ist, dass die Maximalwerte der Cotton-Effekte sowohl für poly-207_{THF} als auch für poly-207_{DCM} exakt im selben Bereich von $[\Theta]_{\text{max}} \approx 30.000 \text{ deg cm}^2 \text{ dmol}^{-1}$ liegen. Dies entspricht ebenfalls den für poly-200 erhaltenen Werten.

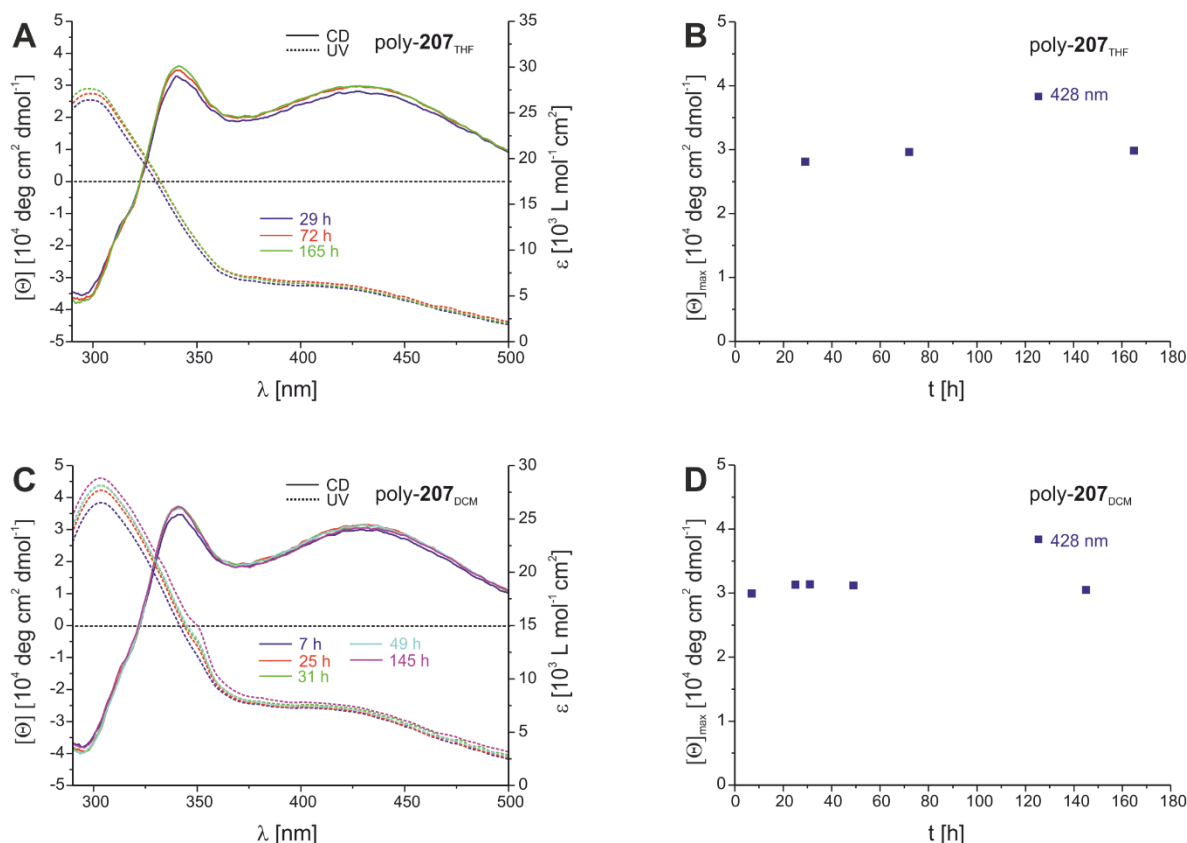


Abbildung 4-23: Zeitabhängige CD- und UV/Vis-Spektren des Annealings in Toluol bei 100°C (links) und zeitabhängige Änderung der lokalen Maxima der Cotton-Effekte bei $\lambda \approx 428 \text{ nm}$ (rechts) von poly-207_{THF} (A und B) und poly-207_{DCM} (C und D). Gemessen wurde bei 20°C.

Mit poly-207 konnte ein weiteres Hauptketten-funktionalisiertes Polymer, welches für Katalysereaktionen eingesetzt werden kann, hergestellt werden. Da für L-Valin-basiertes poly-200_{DCM} und L-Phenylalanin-basiertes Polymer poly-207_{DCM} sowohl die aus GPC-Analysen erhaltenen Werte für die mittleren Molekulargewichte mit $M_w = 4.82 \cdot 10^6 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ bzw. $M_w = 1.13 \cdot 10^6 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$, als auch die maximalen Intensitäten der Cotton-Effekte mit je $[\Theta]_{\text{max}} \approx 30.000 \text{ deg cm}^2 \text{ dmol}^{-1}$ sehr eng beieinander liegen, konnten so zwei Polymere hergestellt werden, welche sich für eine Gegenüberstellung in späteren Katalysereaktionen bestens eignen. Dabei kann die alleinige Auswirkung der chiralen Seitenkette analysiert werden.

4.2.3 Synthese von Copolymeren

Die bislang behandelten Homopolymere, basierend auf Monomeren, welche sowohl ein katalytisch aktives Zentrum, als auch ein Chiralitätszentrum für die helikale Induktion während der Polymerisation enthalten, haben den Vorteil, dass man hoch stereoreguläre *multiple-site-*

Polymere erhält, bei denen jede Wiederholungseinheit katalytisch aktiv ist. Außerdem kann es, durch das synergetische Zusammenspiel der helikalen Chiralität des Polymerrückgrats und der Zentrochiralität der Seitenketten zu verstärkenden Effekten bei der asymmetrischen Induktion während der Katalyse kommen.

Nachteilig ist jedoch, dass sich so keine genaue Aussage darüber treffen lässt, wie hoch der eigentliche Anteil der asymmetrischen Induktion basierend auf der helikalen Chiralität ist. Um dies herauszufinden, müsste immer eine Vergleichsreaktion mit dem entsprechenden Monomer durchgeführt werden. Dieses Problem lässt sich mit Hilfe von Copolymeren umgehen, die auf zwei unterschiedlichen Monomeren basieren. Dabei muss ein, für die helikale Induktion verantwortliches, chirales, aber katalytisch inaktives Monomer und ein zweites, katalytisch aktives, aber achirales Monomer eingesetzt werden. Auf diese Weise wäre sichergestellt, dass die asymmetrische Induktion allein auf die chirale Mikroumgebung der Helix zurück zu führen ist. Auch diese Art der Copolymere wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit synthetisiert und werden im Folgenden Kapitel vorgestellt (4.2.3.1). Da die katalytische Wirkung von Thioharnstoffen und Squaramiden auf der Ausbildung von H-Brücken basiert, könnte ein weiterer Nachteil bei den bisher vorgestellten Homopolymeren zum Tragen kommen. In solch einer hochstereoregulären Anordnung, wären die katalytischen Zentren der Seitenkette so nah zueinander ausgerichtet, dass es zwischen jeder n -ten und $n+4$ -ten Seitenkette Wiederholungseinheit zu intramolekularer H-Brücken kommt. Eventuell könnte das katalytisch aktive Zentrum dadurch blockiert und die katalytische Aktivität herabgesetzt sein (Abbildung 4-24).

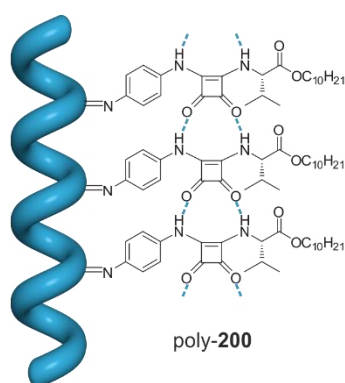


Abbildung 4-24: Schematische Darstellung intramolekularer H-Brücken der Squaramid-Zentren zwischen jeder n -ten und $n+4$ -ten Seitenkette.

Bereits die von TERADA publizierten asymmetrischen Katalysen mit Prolin-funktionalisierten Polyacetylenen lies diese Vermutung aufkommen. Hierbei zeigte sich, dass die Copolymerisation mit unfunktionalisiertem Comonomer zu einer besseren katalytischen Aktivität und damit einhergehend zu höheren Enantiomerenüberschüssen als mit dem

entsprechenden Homopolymer führte (Vgl. Kapitel 2.6.3). Auch hier wurden intramolekulare H-Brücken zwischen den Seitenketten als eine mögliche Ursache angeführt.^[146]

Auch dieses Problem könnte also durch die Synthese von Copolymeren umgangen werden, da durch die Verwendung eines zweiten, strukturell andersartigen Monomers die Abstände der katalytisch aktiven Zentren vergrößert werden würden und so die Fähigkeit zur Ausbildung intramolekularer H-Brücken eingeschränkt wäre.

4.2.3.1 Synthese von Copolymeren mit achiralen, katalytisch-aktiven Monomeren

Für die Synthese eines Copolymers bestehend aus einem chiralen, enantiomerenreinen, katalytisch inaktiven Monomer und einem zweiten, katalytisch aktiven aber achiralen Monomer wurde das in Abbildung 4-25 gezeigte Copolymermotiv gewählt.

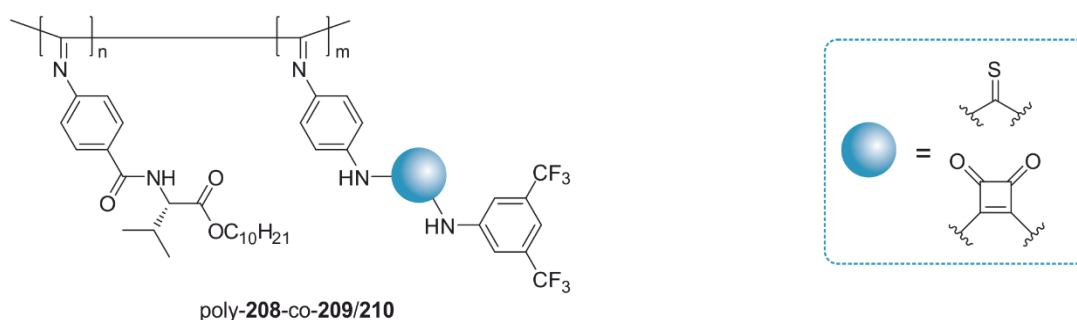


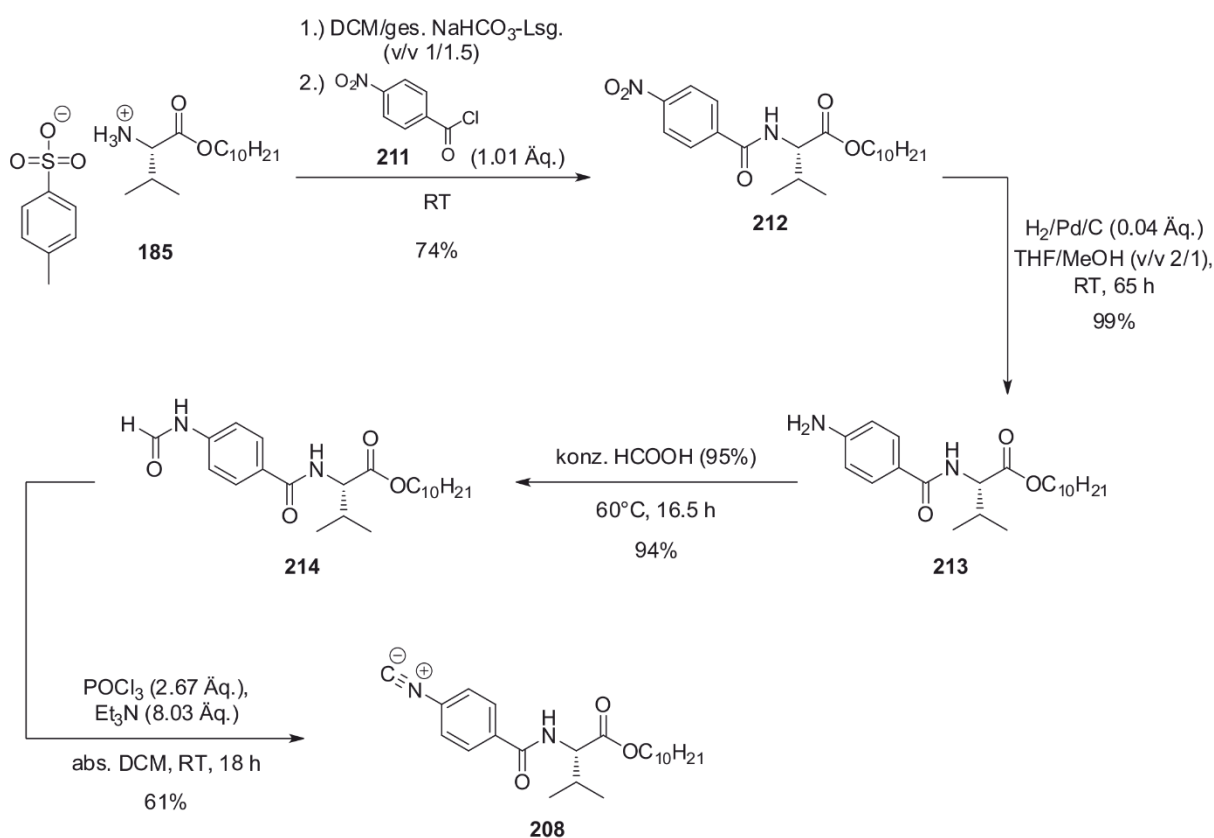
Abbildung 4-25: Schematische Darstellung der potentiell als polymere Organokatalysatoren einsetzbaren Copolymere poly-**208**-co-**209** und poly-**208**-co-**210**.

Als katalytisch aktive Monomere sollten hierzu die 3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl-funktionalisierten Monomere **209** bzw. **210** Einsatz finden. Ein Vorteil dieser Verbindungen ist, dass das katalytisch aktive Zentrum sehr nah am Polymerrückgrat gebunden ist und der Einfluss der chiralen Mikroumgebung der Helix für die asymmetrische Induktion somit maximiert wird. Wie sich bei Katalysen mit niedermolekularen Thioharnstoffen oder Squaramiden bereits gezeigt hat, hat die Funktionalisierung mit 3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl-Resten auf Grund des negativ induktiven Effekts eine besonders aktivierende Wirkung.^[37, 64, 68]

Für das chirale Monomer, welches für die helikale Induktion bei der Polymerisation eingesetzt werden soll, wurde das im Arbeitskreis REGGELIN bereits etablierte L-Valin-basierte Monomer **208** verwendet.^[137, 165] Von Vorteil hierbei ist, dass durch den Decylester eine hohe Löslichkeit in einer Vielzahl organischer Lösemittel erwartet wird, welche sowohl für die Katalysen aber vor allem auch für das Annealing der Polymere in Toluol nötig ist.

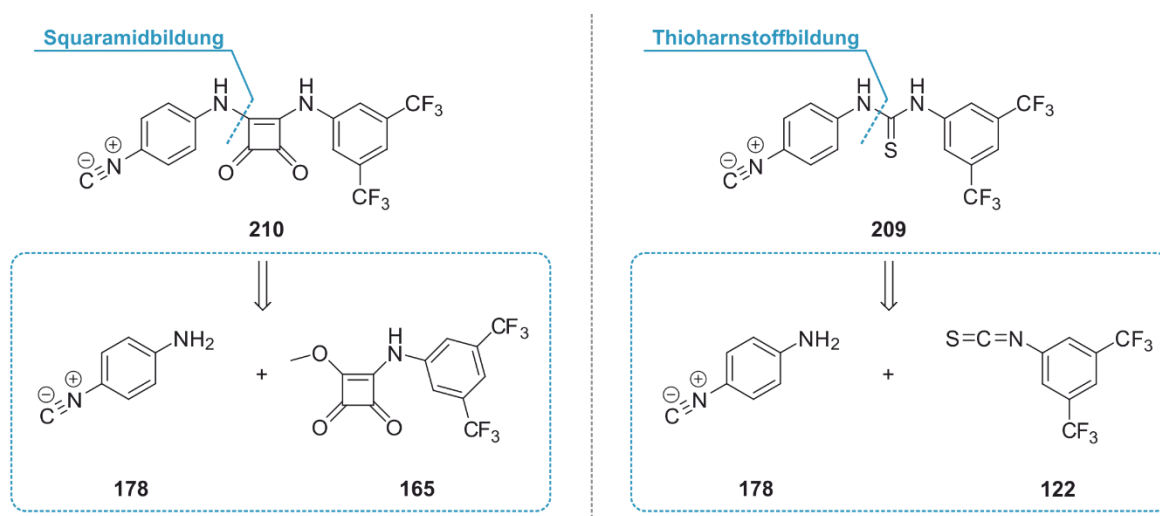
Weiterhin ist bekannt, dass die Homopolymere von **208** stark ausgeprägte CD-Signale mit Cotton-Effekten hoher Intensität aufweisen, was für die Ausbildung vorwiegend einheitlich konfiguierter Helices spricht.^[137]

Die Synthese von **208** erfolgte über eine im Arbeitskreis REGGELIN etablierte Synthesesequenz ausgehend von L-Valindecylester-Ammoniumtosylat **185** (Schema 4-49).^[137, 165] Hierzu wurde das Amin des Ammoniumtosylats zunächst unter Schotten-Baumann-Bedingungen in einer Mischung aus DCM und ges. NaHCO₃-Lsg. freigesetzt und durch Zutropfen von 4-Nitrobenzoylchlorid zu Verbindung **212** umgesetzt. Nach Umkristallisation konnte **212** mit einer guten Ausbeute von 74% isoliert werden. Die Reduktion zu Amin **213** erfolgte in Gegenwart von Wasserstoff an Palladium auf Aktivkohle, wobei das Produkt nach einfacher Filtration über Celite rein mit 99% erhalten wurde. Die Überführung in das entsprechende Formamid erfolgte über mehrstündiges Erhitzen auf 60°C in konz. Ameisensäure.^[170] Auch **214** konnte nach Umkristallisation mit einer sehr hohen Ausbeute von 94% sauber isoliert werden. Die finale Umsetzung zum Monomer erfolgte mit POCl₃ als Dehydratisierungsreagenz in Gegenwart von Et₃N. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde das Monomer mit 61% erhalten.



Schema 4-49: Mehrstufige Syntheseroute zur Herstellung des L-Valin-Decylester-Monomers **208**.^[137, 165]

Die Gesamtausbeute ausgehend von **185** lag damit bei sehr guten 42% über vier Stufen. Sowohl das Squaramid- **210** als auch das Thioharnstoff-basierte Monomer **209** ist theoretisch über eine einstufige Synthese ausgehend von bereits erfolgreich hergestellten oder kommerziell verfügbaren Edukten herzustellen (Schema 4-50). Da jedoch zuvor schon die Umsetzung von 4-Isonitriloanilin **178** mit L-Valin-Decylester-Squaramid-Monomethylester **199** Schwierigkeiten machte (Vgl. Kapitel 4.2.2.2) und die Reaktion mit wesentlich reaktiverem 3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl-Isothiocyanat **122** erfolgsversprechender erschien, wurde die Synthese des Squaramids **210** nicht getestet.



Schema 4-50: Retrosynthetische Analyse der achiralen Monomere **210** und **209**.

Die Kupplung von 4-Isonitriloanilin **178** mit Isothiocyanat **122** wurde unter verschiedenen Bedingungen getestet (Tabelle 4-17). Dabei zeigte sich, dass unter annähernd gleichen Bedingungen die Wahl des Lösemittels einen entscheidenden Einfluss auf die Ausbeute hat. Bei der Reaktion in DCM, fiel nach einiger Zeit bereits ein Feststoff aus und die dünnschichtchromatographische Analyse der Reaktionsmischung wies bereits auf eine Vielzahl gebildeter Neben- bzw. Zersetzungsprodukte hin. Nach säulenchromatographischer Reinigung der Gesamtrohmischung konnten demzufolge auch lediglich 25% des Produkts **209** isoliert werden (#1). Ein Wechsel des Lösemittels zu THF dagegen lieferte das Produkt **209** nach chromatographischer Reinigung in einer guten Ausbeute von 60%. Bereits das Dünnschichtchromatogramm indizierte, dass die Reaktion hier wesentlich sauberer und ohne die Bildung von Nebenprodukten verlief (#2).

Tabelle 4-17: Getestete Bedingungen zur Herstellung des achiralen Thioharnstoffmonomers **209**.

	122 / Äq.	Lösemittel	Reaktionszeit	Temperatur	Ausbeute
#1	1.07 Äq.	abs. DCM	15 h	RT	25% ^[a]
#2	1.24 Äq.	abs. THF	24 h	RT	60%

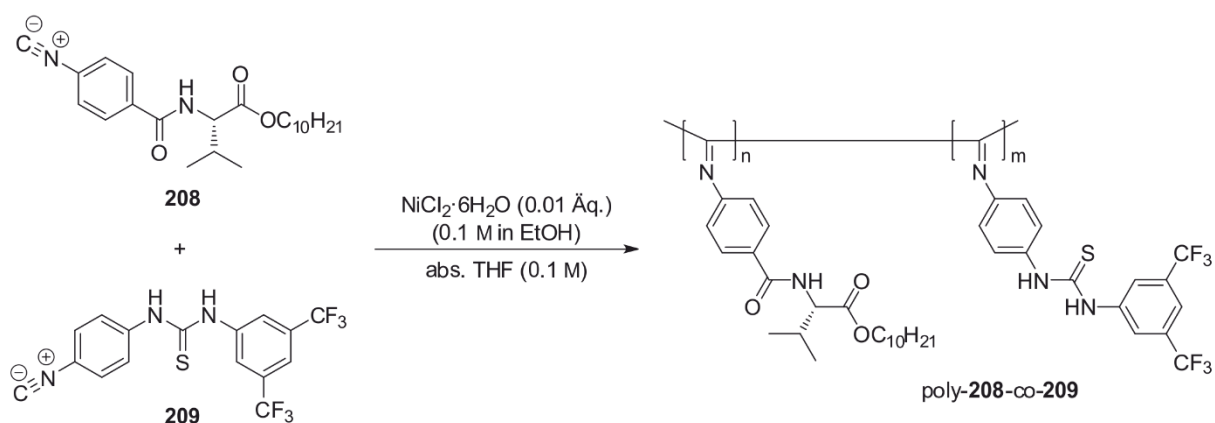
^[a]Bereits während der Reaktion hat sich eine Suspension gebildet.

Die zweifelsfreie Charakterisierung des Monomers erfolgte auch hier mittels NMR-, IR-spektroskopischen und massenspektrometrischen Analysen.

Mit Hilfe der erfolgreich hergestellten Monomere **208** und **209** wurden anschließend die jeweiligen Homopolymere, sowie Copolymere verschiedener Feed-Zusammensetzungen synthetisiert (Schema 4-51). Die Synthese erfolgte nach dem bekannten Protokoll mit $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ in abs. THF, wobei das Verhältnis zwischen der Summe beider Monomere und dem Katalysator weiterhin bei 100/1 gehalten wurde. Hierzu wurden beide Monomere gemeinsam in abs. THF gelöst und die Polymerisation durch Zuspritzen der Initiatorlösung gestartet.

Durch Variation der Feed-Zusammensetzung sollte das optimale Verhältnis ermittelt werden, bei dem zwar ein möglichst hoher Anteil des katalytisch aktiven Monomers vorhanden ist, der Einfluss des chiralen Monomers jedoch noch ausreichend hoch ist, um eine Vorzugsrichtung der helikalen Überstruktur zu induzieren. Zunächst wurden hierzu Zusammensetzung mit einem Anteil von 10, 20 und 30% getestet.

Auf Grund der strukturellen Ähnlichkeit und der dadurch vermuteten gleichen Polymerisationsgeschwindigkeit, wurde ein statistischer Einbau der beiden Monomere angenommen.



Schema 4-51: Copolymerisation der Monomere **208** und **209**.

Nach erfolgter Polymerisation wurden die Polymere durch Zutropfen in das 10-fache Volumen Methanol oder mit zunehmendem Gehalt von **209** in das 10-fache Volumen einer MeOH/H₂O-Mischung getropft und das ausfallende Copolymer durch Zentrifugation oder Filtration isoliert. Nach wiederholtem Umfällen und Gefriertrocknung konnten alle Polymere mit guten bis sehr guten Ausbeuten isoliert werden (Tabelle 4-18).

Tabelle 4-18: Übersicht der Ausbeuten bei unterschiedlichen Feed-Zusammensetzungen der hergestellten Homo- und Copolymere von **208** und **209**, sowie der mit zunehmenden Gehalt von **209** variierenden Fällungslösemittel.

	Feed-Zusammensetzung (208/209)	Fällungslösemittel MeOH/H ₂ O	Ausbeute
#1	100/0	MeOH	99%
#2	90/10	MeOH	79%
#3	80/20	MeOH	70%
#4	70/30	MeOH/H ₂ O (v/v 3/1)	78%
#5	0/100	MeOH/H ₂ O (v/v 1/3)	63%

Die sinkenden Ausbeuten mit zunehmenden Gehalt von **209** lassen sich auf die gute Löslichkeit von poly-**209** in MeOH zurückführen (Abbildung 4-26). Je höher dabei der Anteil von polarem **209** ist, desto besser ist das jeweilige Copolymer in purem Methanol löslich und desto geringer fallen auch die entsprechenden Ausbeuten aus. Durch die Erhöhung des Anteils an Wasser in den Fällungslösemitteln konnten die Ausbeuten wieder gesteigert werden.

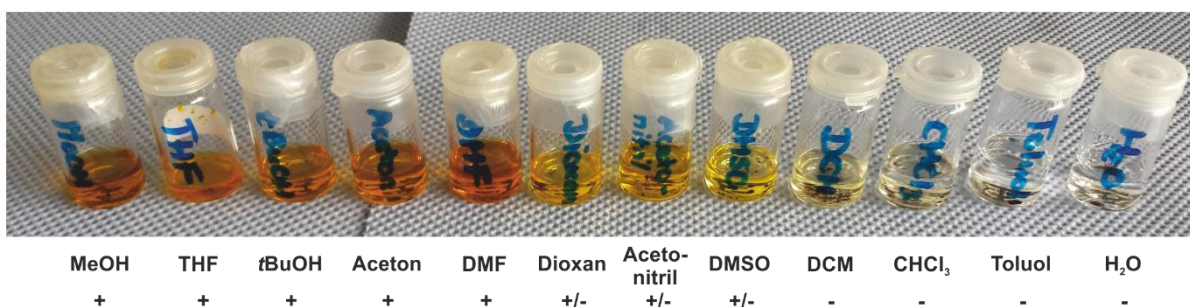


Abbildung 4-26: Gegenüberstellung der Löslichkeit von Homopolymer poly-**209** in gängigen Lösemitteln nach mehreren Tagen bei RT. (+) Gut löslich, (+/-) mäßig löslich, (-) unlöslich.

Neben der veränderten Löslichkeit der Copolymere, welche bereits ein Indiz für die erfolgreiche Copolymerisation der Monomere ist, zeigt sich dies aber vor allem in den ansteigenden relativen Intensitäten der ¹⁹F-NMR-Signale bei -62.8 ppm. Diese nehmen mit steigendem Anteil des fluorierten Comonomers **209** stetig zu (Abbildung 4-27 A). Eine quantitative Beurteilung lässt sich auf Grund einer fehlenden Referenz allerdings nicht treffen.

Eine weiteres Indiz ist der farbliche Verlauf der NMR-Proben mit steigendem Anteil von **209** von gelb (poly-**208**) zu dunkel braun (poly-**209**) (Abbildung 4-27 **B**). Die Konzentration der Copolymere lag in allen Fällen konstant bei 10 mg/0.6 mL CDCl₃.

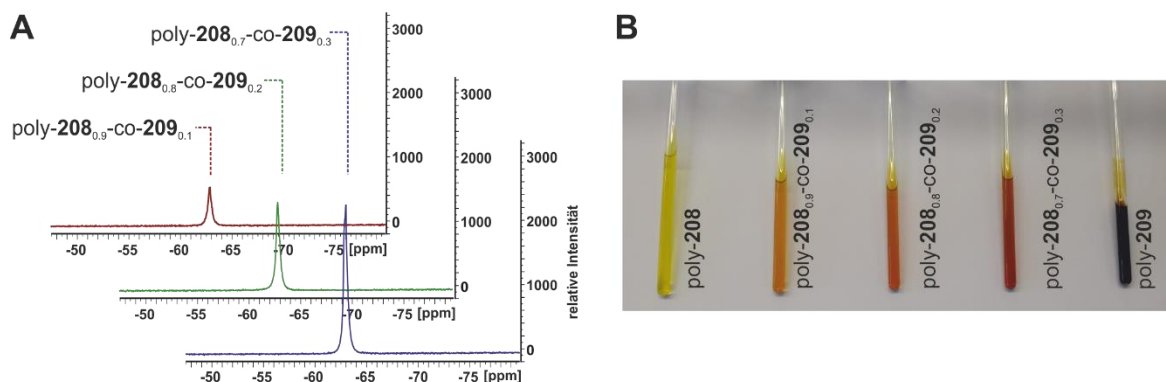
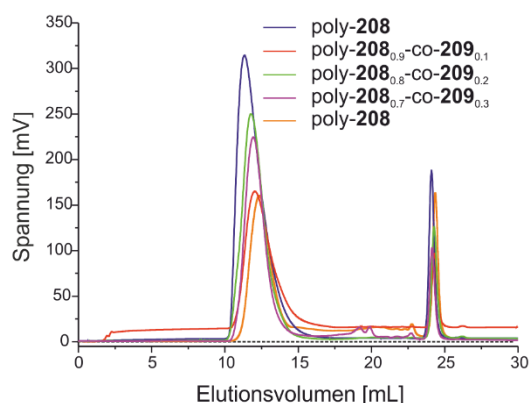


Abbildung 4-27: Gegenüberstellung der relativen Intensitäten der ¹⁹F-Signale bei -62.8 ppm der hergestellten Copolymere (**A**) sowie Vergleich der NMR-Proben der hergestellten Copolymere mit den entsprechenden Homopolymeren (**B**).

Zu erwarten wäre, dass ein höherer Anteil des chiralen Monomers **208** im Copolymer zu einer stärker ausgeprägten, einheitlich konfigurierten Helix führen würde. Dies sollte sich wiederum in den Intensitäten der Cotton-Effekte in den entsprechenden CD-Spektren, sowie damit einhergehend auch in den mittleren Molekulargewichtsverteilungen der GPC-Analyse widerspiegeln, da diese vom hydrodynamischen Volumen und damit der Rigidität der Helix abhängig sind. Entgegen dieser Annahme zeigten die ermittelten, gewichtsmittleren Molekulargewichte keinen regelmäßigen Verlauf, sondern lagen mit einem Bereich zwischen $M_w = 8.71 \cdot 10^5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ und $M_w = 1.28 \cdot 10^6 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ ziemlich eng beieinander (Abbildung 4-28).



	Polymer	M_w	PDI
#1	poly- 208	$1.55 \cdot 10^6 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$	2.15
#2	poly- 208 _{0,9} -co- 209 _{0,1}	$8.71 \cdot 10^5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$	2.23
#3	poly- 208 _{0,8} -co- 209 _{0,2}	$1.28 \cdot 10^6 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$	1.84
#4	poly- 208 _{0,7} -co- 209 _{0,3}	$1.07 \cdot 10^6 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$	1.78
#5	poly- 209	$7.29 \cdot 10^5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$	1.67

Abbildung 4-28: Vergleich der GPC-Spektren (gemessen in THF/0.1 w-% TBAB) der hergestellten Homo- und Copolymere der Monomere **208** und **209** sowie der entsprechenden gewichtsmittleren Molekulargewichte M_w und PDIs.

Trotzdem fällt auf, dass in allen Fällen monomodale Polymerverteilungen mit relativ engen PDIs erhalten wurden, was für die Qualität der Polymerisationsmethode spricht.

Die chiroptische Analyse der Copolymere nach dem Annealing in Toluol bei 100°C zeigte, dass diese im Vergleich zu Homopolymer poly-**208** mit $[\Theta]_{\max} \approx 28.000 \text{ deg cm}^2 \text{ dmol}^{-1}$ um etwa 75% niedrigere Cotton Effekte aufweisen. Entgegen den Erwartungen tritt dieser Effekt unabhängig vom Anteil des chiralen Monomers auf und bereits ein Anteil von 10% des achiralen Monomers führt zu dieser drastischen Erniedrigung (Abbildung 4-29).

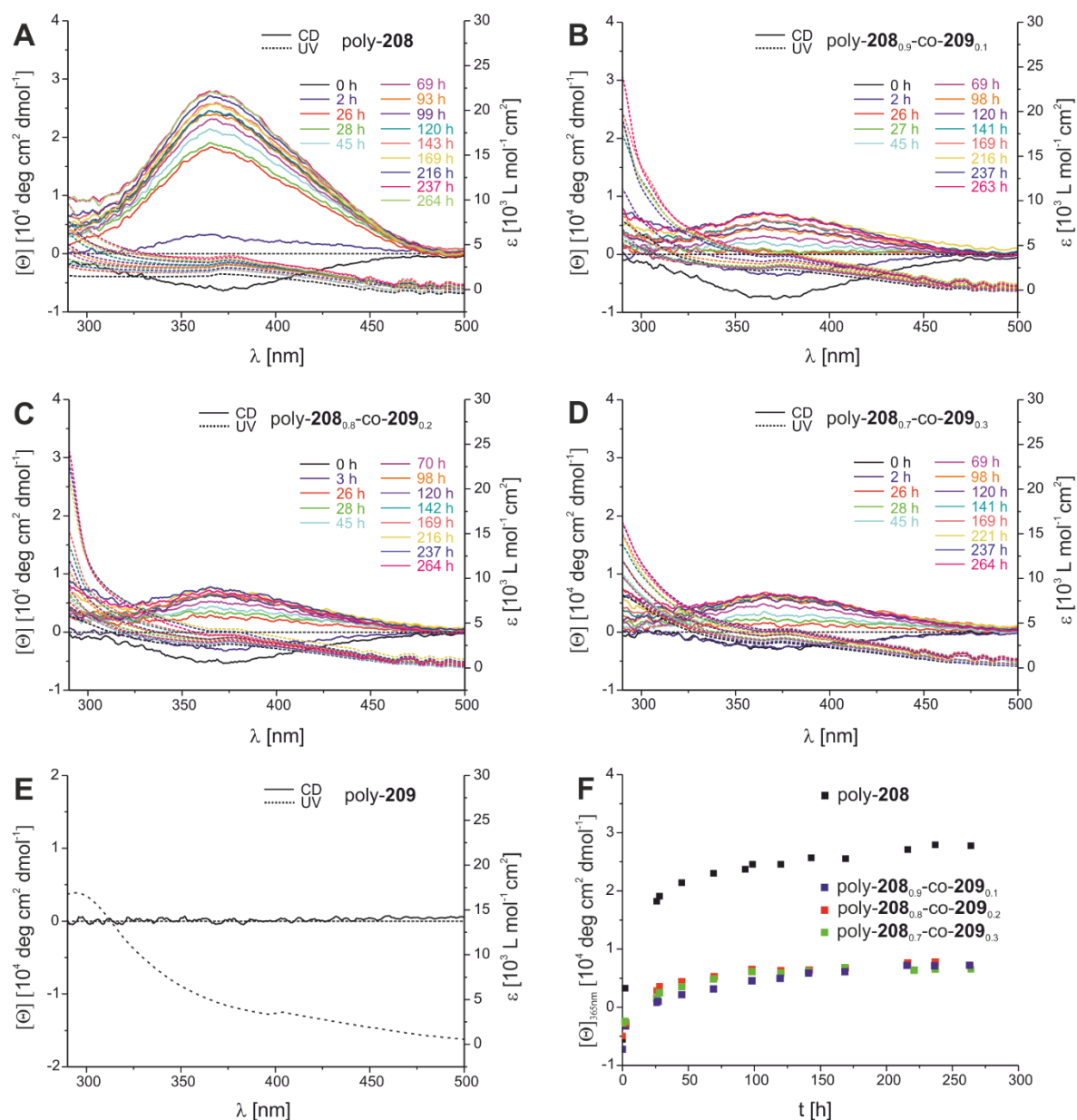
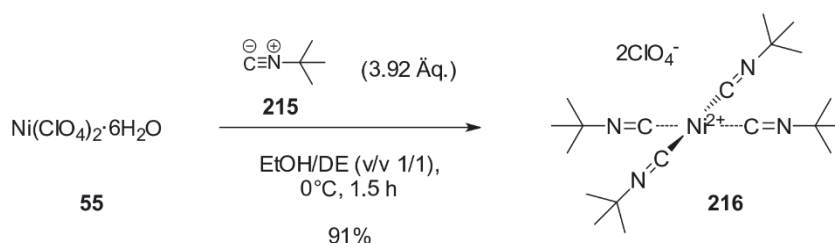


Abbildung 4-29: Zeitabhängige CD- und UV/Vis-Spektren des Annealings in Toluol bei 100°C von poly-**208** (A), poly-**208**_{0.9}-co-**209**_{0.1} (B), poly-**208**_{0.8}-co-**209**_{0.2} (C) und poly-**208**_{0.7}-co-**209**_{0.3} (D), das CD- und UV/Vis-Spektrum von poly-**209** in THF (E) sowie die zeitabhängige Änderung der lokalen Maxima der Cotton-Effekte bei $\lambda \approx 365 \text{ nm}$. Gemessen wurde bei 20°C.

Das alle Cotton-Effekte der Copolymere in etwa dieselben Intensitäten aufweisen, steht in Einklang mit der Beobachtung, dass die mittleren Molekulargewichte in derselben Größenordnung liegen.

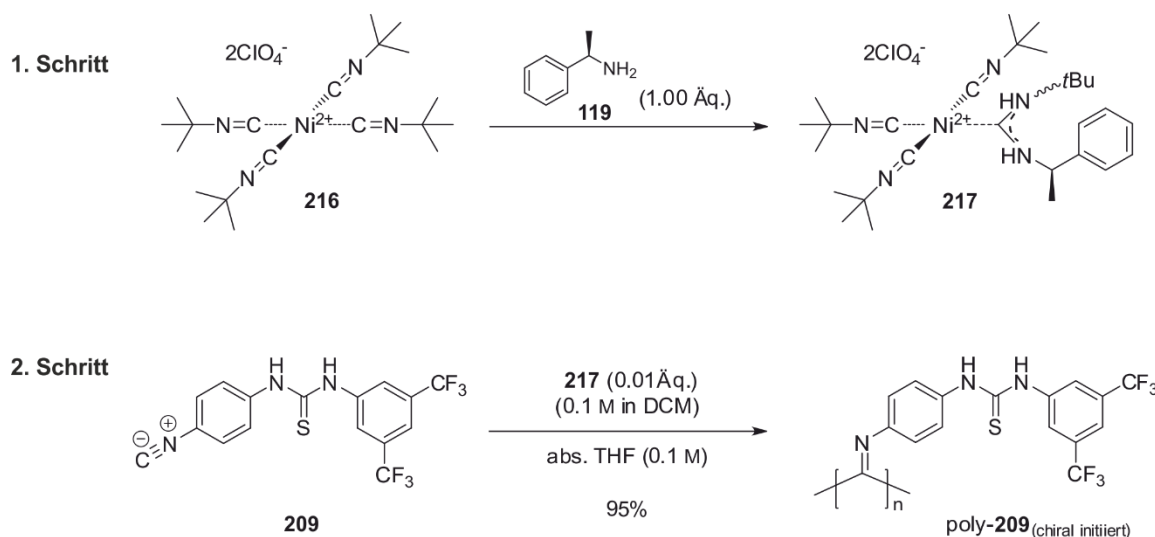
Eine weitere Möglichkeit Polyisonitrile mit einer helikalen Vorzugsrichtung herzustellen, ist die Polymerisation achiraler Monomere mit einem chiralen Katalysator.^[118] Ist dies auf die Polymerisation von Monomer **209** übertragbar, so wäre es möglich ein weiteres Polymer, welches für asymmetrische Katalysen einzusetzen ist, zu erhalten. Auch in diesem Fall wäre die asymmetrische Induktion lediglich auf das helikale Polymerrückgrat zurückzuführen.

Für die chirale Induktion wurde gemäß der Literatur zunächst der achirale Komplex $\text{Ni}(\text{tBuNC})_4(\text{ClO}_4)_2$ **216** ausgehend von $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ **55** und *tert*-Butyl-Isonitril **215** hergestellt (Schema 4-52).^[118, 203]



Schema 4-52: Synthese von Tetrakis(*t*-Butylisocyanid)nickel(II)-perchlorat **216**.

Für die anschließende Polymerisation wurde dann zunächst **216** in abs. DCM gelöst und durch Zugabe von (*R*)-1-Methylbenzylamin **119** als chirales Amin zum aktivierten Komplex **217** umgesetzt, wobei die Bildung von **217** durch einen Farbwechsel von gelb über orange zurück nach gelb indiziert wird (Schema 4-53 Schritt 1). Der Carben-artige aktivierte Komplex **217** konnte erstmals von KAMER isoliert und charakterisiert werden.^[120] In vorangehenden Arbeiten gelang es **217** ebenfalls erfolgreich zu isolieren und dessen Bildung durch Abgleich der Literaturdaten zu bestätigen.^[165] Die Polymerisation wurde nun dann durch Zuspritzen dieser Lösung zur Monomerlösung gestartet (Schritt 2). Für eine exakte Einstellung des Monomer/Katalysator-Verhältnisses ist es zwingend nötig, darauf zu achten, dass obwohl **216** stark hygroskopisch ist, Kristallwasser vollständig entfernt wird. Dies kann durch 10-minütiges evakuieren im Hochvakuum und das Arbeiten unter einer trockenen Argon-Atmosphäre gewährleistet werden.^[165] Es wurden auch hier 100-mere synthetisiert.



Schema 4-53: Polymerisation von achiralem Monomer **209** durch chirale Initiierung mit aktiviertem Komplex **217**.

Nach beendeter Polymerisation wird poly-**209**_(chiral initiiert) durch Fällung im 10-fachen Volumen einer MeOH/H₂O-Mischung (v/v 1/10) und anschließender Zentrifugation mit einer Ausbeute von 95% isoliert. Die Analyse mittels GPC zeigte, dass das ermittelte mittlere Molekulargewicht mit $M_w = 9.56 \cdot 10^5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ recht nahe an dem von poly-**209**_(achiral initiiert) mit $M_w = 7.23 \cdot 10^5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ liegt (Abbildung 4-30 A). Auch die PDIs liegen mit 1.29 bzw. 1.67 relativ eng beieinander.

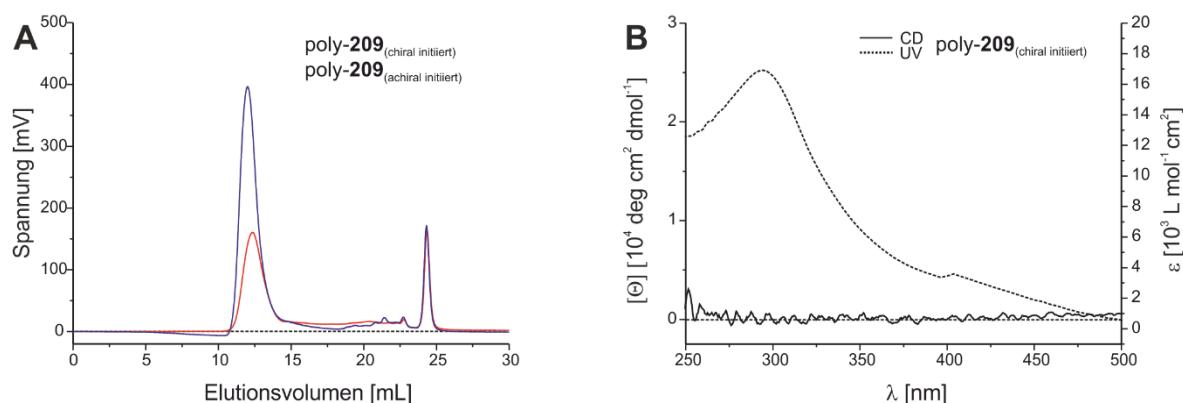


Abbildung 4-30: Vergleich der GPC-Chromatogramme (gemessen in THF/0.1 w-% TBAB) von poly-**209**_(chiral initiiert) und poly-**209**_(achiral initiiert) (**A**) und CD- und UV/Vis-Spektrum von poly-**209**_(chiral initiiert) (**B**) (gemessen in THF).

Die chiroptische Analyse mittels CD-Spektroskopie zeigte jedoch, dass kein Cotton-Effekt zu beobachten ist (Abbildung 4-30 B). Trotz der Verwendung des chiralen Initiator-Komplexes **217** erfolgte also keinerlei Induktion einer helikalen Vorzugsrichtung, sodass poly-**209**_(chiral initiiert) als asymmetrischer Polymerkatalysator nicht in Frage kommt.

4.2.3.2 Synthese von Copolymeren mit chiralem, katalytisch-aktiven Monomer

Obwohl die in Kapitel 4.2.3.1 vorgestellten Copolymere interessante strukturelle Eigenschaften, wie die erhöhte Löslichkeit auf Grund der Decyl-Reste oder die vermeintlich höhere Aktivität der katalytisch aktiven Monomere durch Verwendung von 3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl-Resten besitzen, lassen die Ergebnisse der in Kapitel 4.2.4 vorgestellten Katalysen vermuten, dass sich genau diese nachteilig auswirken. Der sterische Anspruch der beiden Reste könnte hierbei wie in Abbildung 4-31 gezeigt, eine eingeschränkte Zugänglichkeit des Katalysezentrums zur Folge haben.

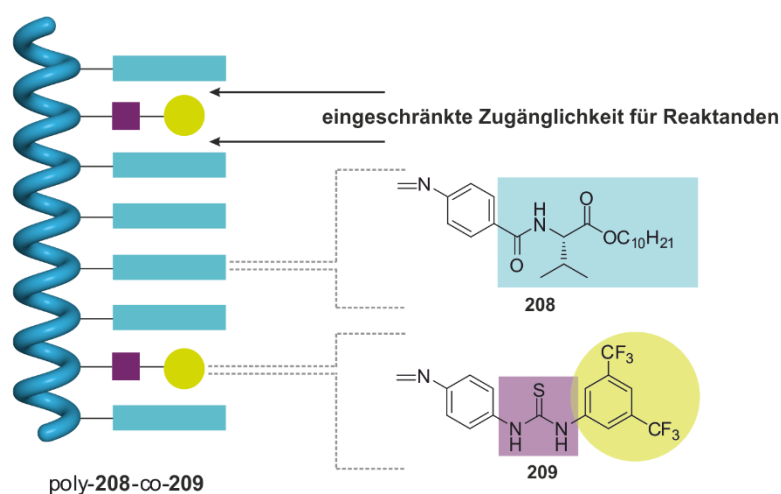


Abbildung 4-31: Schematische Darstellung einer möglicherweise eingeschränkten Zugänglichkeit des katalytisch aktiven Zentrums von poly-**208-co-209**.

Aus diesen Überlegungen ergab sich ein weiterentwickeltes Strukturmotiv für statistische Copolymere mit katalytisch aktiven Zentren. Die Grundlage für dieses bildet das bereits erfolgreich synthetisierte L-Valin-basierte Squaramid-Monomer **200**, welches bereits in THF polymerisiert wurde und dessen Homopolymer sich durch einen stark ausgeprägten Cotton-Effekt auszeichnete (Vgl. Abbildung 4-19). Durch Copolymerisation mit **218** als achiralem, relativ kleinem Monomer sollte hier eine verbesserte Zugänglichkeit zum katalytischen Zentrum gewährleistet sein (Abbildung 4-32). Je höher dabei der Anteil von **218** gewählt wird, desto besser sollte die Zugänglichkeit sein. Außerdem wird durch die Spacer-Funktion von **218** auch die Fähigkeit zur Bildung intramolekularer H-Brücken, welche die katalytische Aktivität heruntersetzen könnten verringert. Wichtig ist jedoch zu beachten, dass mit sinkendem Anteil des chiralen, katalytisch aktiven Monomers **200** voraussichtlich auch die Fähigkeit zur Ausbildung hauptsächlich einhändig konfigurierter Helices verloren geht.

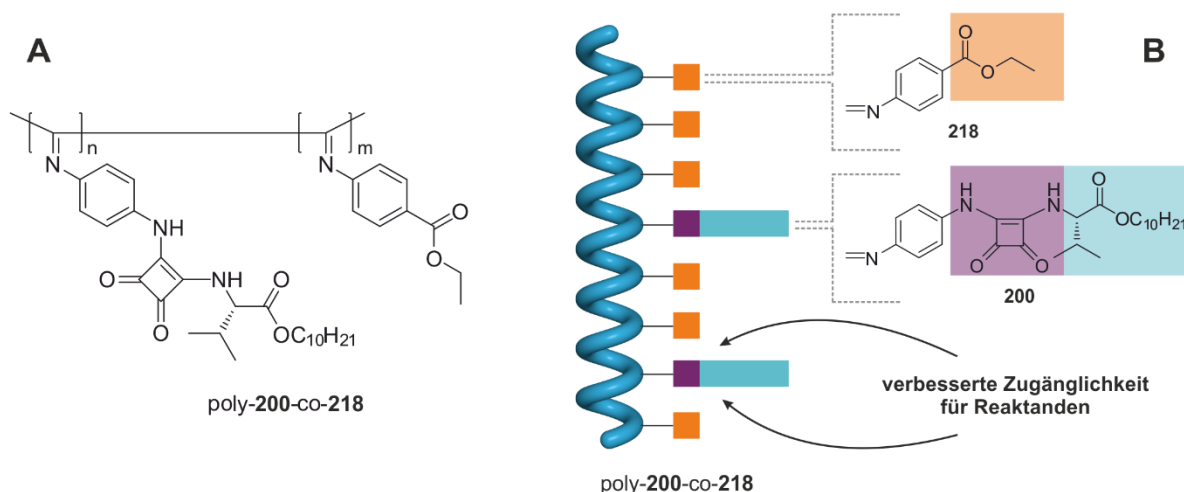
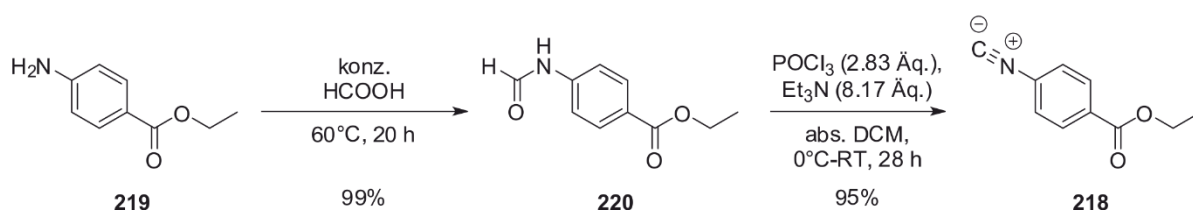


Abbildung 4-32: Darstellung des weiterentwickelten Copolymers poly-200-co-198 (A) und schematische Darstellung einer verbesserten Zugänglichkeit des katalytisch aktiven Zentrums von poly-200-co-218 (B).

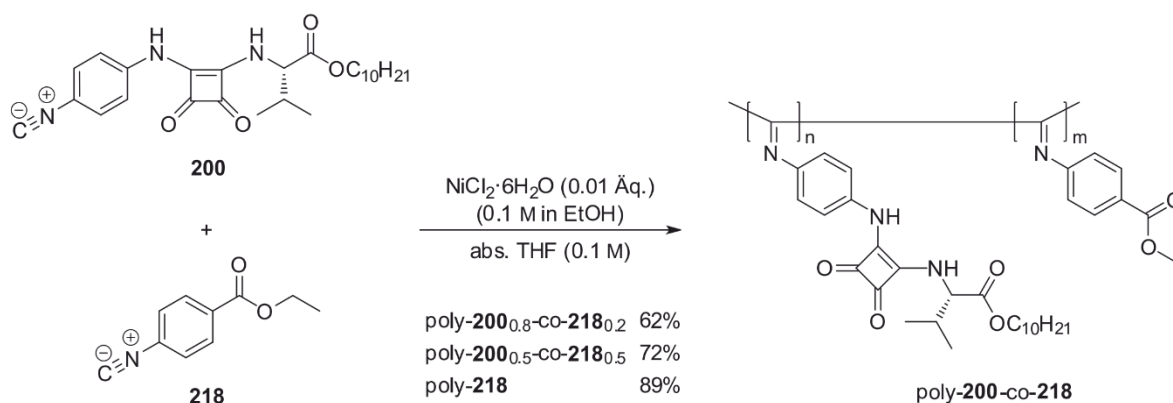
Das literaturbekannte^[172, 204] Monomer **218** wurde über zwei Stufen ausgehend von 4-Amino-Ethylbenzoat **219** synthetisiert. Obwohl die Formylierung von **219** mit Ethylformiat^[71] bekannt ist, erfolgte die Synthese in Anlehnung an das bereits erfolgreich verwendete Protokoll nach DHAKE in konz. Ameisensäure bei 60°C.^[170] Durch Fällung in dest. Wasser wurde **220** elementaranalysenrein mit quantitativer Ausbeute erhalten, was eine Steigerung der Ausbeute um 30% brachte. Für die anschließende Überführung in das Isonitril **218** wurde statt der literaturbekannten Methode mit Iod, Triphenylphosphan und Et₃N,^[172] das Dehydratisierungsprotokoll mit Phosphoroxychlorid angewendet.^[171] Hierdurch konnte Monomer **218** nach säulenchromatographischer Reinigung statt mit einer Ausbeute von 86% mit einer ebenfalls fast quantitativen Ausbeute von 95% isoliert werden (Schema 4-54).



Schema 4-54: Zweistufige Synthese von 4-Isocyano-Ethylbenzoat **218**.

Die Copolymerisation der Monomere **200** und **218** erfolgte erneut mit NiCl₂·6H₂O als Katalysator in abs. THF. Um statistische Polymere zu erhalten wurden auch hier beide Monomere zusammen vorgelegt, gelöst und die Polymerisation durch Zuspritzen der Initiatorlösung gestartet. Um den Einfluss des Ethylestermonomers **218** zu untersuchen wurde außerdem dessen Homopolymer hergestellt. Die Kettenlängen wurden durch ein Monomer/Katalysator-Verhältnis von 100/1 entsprechend gleich eingestellt. Die Copolymere wurden mit zwei unterschiedlichen Feed-Zusammensetzungen von 80/20

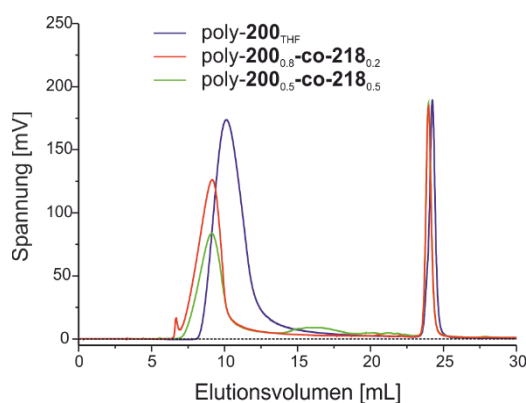
(poly-**200**_{0.8}-co-**218**_{0.2}) bzw. 50/50 (poly-**200**_{0.5}-co-**218**_{0.5}) hergestellt. Zu erwarten wäre dabei, dass ein höherer Anteil des chiralen Monomers **200** zu einer stärker ausgeprägten Vorzugsrichtung der helikalen Überstruktur führt, einer höherer Anteil des kleinen achiralen Monomers **218** jedoch die Zugänglichkeit verbessert. Es kommt daher auf das Zusammenspiel beider Faktoren an.



Schema 4-55: Homo- und Copolymerisation der Monomere **200** und **218**.

Alle so hergestellten Polymere wurden durch Fällung in einer MeOH/H₂O-Mischung (v/v 3/1) und anschließende Zentrifugation isoliert, wobei die Ausbeuten mit steigendem Anteil an **218** zugenommen haben. Eine Aussage über die genaue Polymerzusammensetzung ließ sich leider nicht treffen, da die Signale der Monomere im ¹H-Spektrum überlappen und so keine entsprechende Integration möglich ist. Für die Berechnungen der Katalysen wurde jedoch von einem vollständigen und statistischen Einbau der beiden Monomere ausgegangen.

Auf Grund der geringen Löslichkeit von poly-**218** in THF (Das Polymer vergeelt während der Polymerisation), war eine Analyse mittels GPC nicht möglich. Die Copolymere hingegen wurden vermessen und mit dem Homopolymer des chiralen Monomers poly-**200**_{THF} verglichen (Abbildung 4-33).



	Polymer	M _w	PDI
#1	poly- 200 _{THF}	1.02·10 ⁷ g·mol ⁻¹	2.85
#2	poly- 200 _{0.8} -co- 218 _{0.2}	3.19·10 ⁷ g·mol ⁻¹	1.87
#3	poly- 200 _{0.5} -co- 218 _{0.5}	3.79·10 ⁷ g·mol ⁻¹	1.80

Abbildung 4-33: Vergleich der GPC-Spektren (gemessen in THF/0.1 w-% TBAB) des hergestellten Homopolymers poly-**200**_{THF} und der Copolymere poly-**200**-co-**218** sowie der entsprechenden gewichtsmittleren Molekulargewichte M_w und PDIs.

Es zeigte sich, dass auch die Kurvenverläufe der Copolymere eine monomodale Polymerverteilung auswiesen und die jeweiligen mittleren Molekulargewichte im Bereich des Homopolymers liegen. Da alle GPC-Signale im Bereich der Ausschlussgrenze der Säule liegen und auch hier das ermittelte Molekulargewicht in allen Fällen um drei Zehnerpotenzen größer als das theoretisch zu erwarten wäre, ist keine genauere Interpretation zulässig. Die chiroptische Analyse der Polymere zeigte, dass wie vor allem bei poly-**200**_{0.8}-co-**218**_{0.2} sichtbar, wieder zwei positive Cotton-Effekte auftreten. Dies steht im Einklang mit den zuvor für poly-**200** gemachten Beobachtungen (Vgl. Kapitel 4.2.4). Im Falle von poly-**200**_{0.5}-co-**218**_{0.5} ist dies jedoch nur auf Grund der niedrigeren Intensität der Cotton-Effekte schwer sichtbar. Außerdem fällt auf, dass es mit zunehmenden Anteil von **218** zu einer leicht hypsochromen Verschiebung des entscheidenden Cotton-Effekts von 428 nm auf ca. 400 nm kommt.

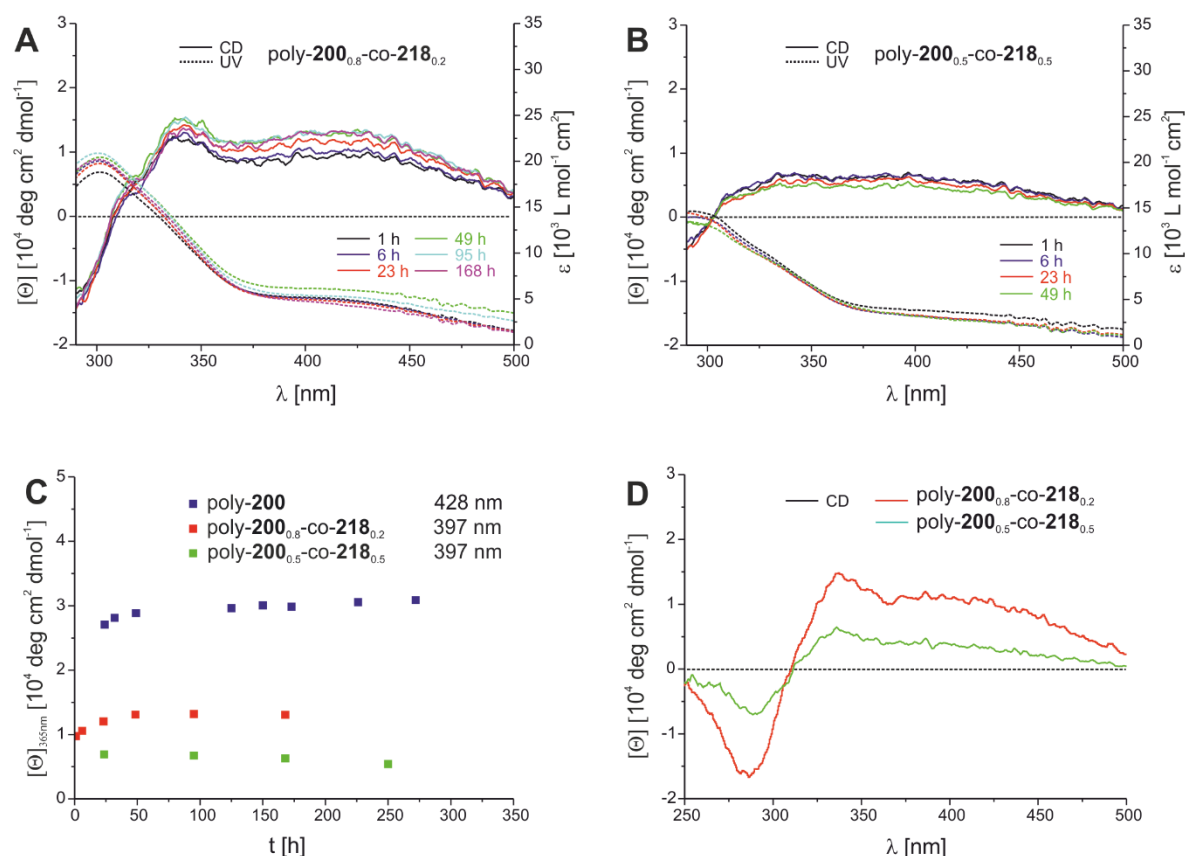


Abbildung 4-34: Zeitabhängige CD- und UV/Vis-Spektren des Annealings in Chlorbenzol bei 100°C von poly-**200**_{0.8}-co-**218**_{0.2} (A) und poly-**200**_{0.5}-co-**218**_{0.5} (B) sowie die zeitabhängige Änderung der lokalen Maxima der Cotton-Effekte bei $\lambda \approx 397 \text{ nm}$ im Vergleich zu poly-**200** bei $\lambda \approx 428 \text{ nm}$ (C) und CD-Spektren in DCM (D). Gemessen wurde bei 20°C.

Da beide Copolymere in Toluol unlöslich waren, wurde für die thermische Behandlung ein Lösemittelwechsel hin zu etwas polarerem Chlorbenzol vollzogen.

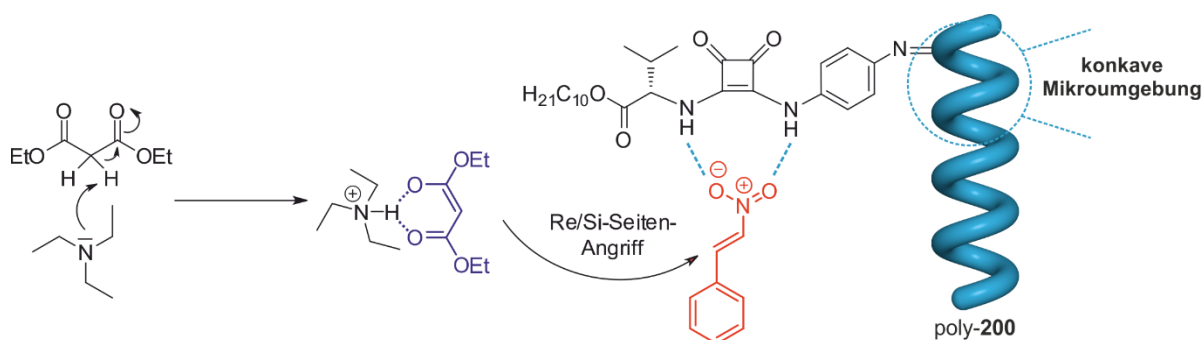
Chlorbenzol hat den Vorteil, dass es sich auf Grund der strukturellen Ähnlichkeit zu Toluol und der Möglichkeit ebenfalls auf 100°C zu erhitzen ähnlich auf das Polymer auswirken sollte. Betrachtet man sich die zeitlichen Verläufe des Annealings sieht man, dass die Intensitäten der Cotton-Effekt-Maxima bei 397 nm mit zunehmenden Anteil an **218** abfallen (Abbildung 4-34 C). Bereits ein Anteil von 20% führt zu einer Erniedrigung der maximalen Intensität um fast 2/3 von $[\Theta]_{\max} \approx 30.000 \text{ deg cm}^2 \text{ dmol}^{-1}$ (poly-**200**_{THF}) auf $[\Theta]_{\max} \approx 13.000 \text{ deg cm}^2 \text{ dmol}^{-1}$ (poly-**200**_{0.8-co-2180.2}). Ein noch höherer Anteil von **218** von 50% (poly-**200**_{0.5-co-2180.5}) führt zu einer weiteren Erniedrigung auf $[\Theta]_{\max} \approx 7.000 \text{ deg cm}^2 \text{ dmol}^{-1}$. Das Abfallen der Cotton-Effekte entspricht jedoch der Erwartung, da mit zunehmendem Anteil **218** die Richtungs-induzierende Wirkung des chiralen Monomers **200** abgeschwächt wird. Trotzdem bleibt festzuhalten, dass in allen Fällen eine bevorzugte Konformation der Helix erhalten bleibt. Für poly-**200**_{0.5-co-2180.5} scheint die thermische Behandlung in Chlorbenzol außerdem zu einem linearen Abfall des Cotton-Effekts mit der Zeit zu kommen, weshalb in diesem Fall darauf verzichtet werden sollte. Eine weitere Messung der Polymere (für poly-**200**_{0.8-co-2180.2} annealt) zeigte, dass die Intensität der Cotton-Effekte auch in, für die Katalysereaktionen relevantem, Dichlormethan mit $[\Theta]_{\max} \approx 11.000 \text{ deg cm}^2 \text{ dmol}^{-1}$ (poly-**200**_{0.8-co-2180.2}) und $[\Theta]_{\max} \approx 4000 \text{ deg cm}^2 \text{ dmol}^{-1}$ (poly-**200**_{0.5-co-2180.5}) nur wenig geringer ausfallen (Abbildung 4-34 D).

4.2.4 Katalysereaktionen

Die Michael-Reaktion zwischen Nitroolefinen und 1,3-Diketonen ist die in der Literatur am häufigsten untersuchte Reaktion für Katalysen mit Thioharnstoff- und Squaramidkatalysatoren und sollte daher auch für die Tests mit den zuvor hergestellten Polymerkatalysatoren Anwendung finden. Die Michael-Reaktion gilt dabei als eine der wichtigsten C-C-verknüpfenden Reaktionen in der organischen Chemie.^[205]

Die guten katalytischen Eigenschaften niedermolekularer Thioharnstoff- und Squaramidkatalysatoren beruhen vor allem auf deren Fähigkeit einer doppelten Aktivierung (bifunktionale Katalysatoren), durch die gleichzeitige Anwesenheit eines als Base wirkenden chiralen Amins, als Aktivator in direkter Nachbarschaft zum katalytischen Zentrum (Vgl. Kapitel 2.3). In den synthetisierten Polymerkatalysatoren konnte bislang jedoch nur die einfache Funktionalisierung mit dem katalytisch aktiven Zentrum realisiert werden. Dies bedeutet, dass für die zusätzliche Aktivierung die externe Zugabe einer ungebundenen Base nötig ist.

Der große Nachteil dieses Vorgehens ist allerdings, dass die Reaktion auf diese Weise auch ohne die Zugabe eines Katalysators ablaufen kann. Dadurch, dass Amin und Katalysator räumlich getrennt voneinander in Lösung vorliegen, ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Reaktion ohne den chiralen Einfluss des Polymerkatalysators abläuft recht hoch. Allerdings ist auch zu beachten, dass durch die erhöhte Affinität des Nitrostyrols sich über H-Brücken an das katalytische Zentrum zu binden, die Wahrscheinlichkeit, dass die Reaktion trotzdem in Nähe der Chiralitätszentren (Chiralitätszentrum der Seitenkette oder Helix) stattfindet wieder erhöht. Das 2015 von der Arbeitsgruppe um DENG publizierte Beispiel, welches die Verwendung von Thioharnstoff-funktionalisierten Polyacetylenen in der asymmetrischen Michael-Reaktion von *trans*- β -Nitrostyrol **26** und 1,3-Diethylmalonat **25** beschreibt zeigte, dass genau dieses Vorgehen erfolgreich angewendet werden kann. Auch hier war die externe Zugabe von Triethylamin als Base nötig (Vgl. Kapitel 2.6.3), wobei Enantiomerenüberschüsse bis zu 72% *ee* erreicht werden konnten.^[149] Der von DENG postulierte Katalysemechanismus für die beschriebene Michael-Reaktion ist in Schema 4-56 am Beispiel des im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Polymers poly-**200** dargestellt.



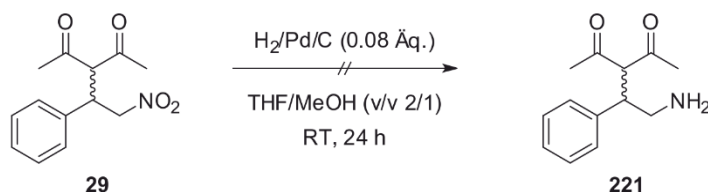
Schema 4-56: Nach DENG postulierter Katalysemechanismus von *trans*- β -Nitrostyrol **26** und 1,3-Diethylmalonat **25** am Beispiel von poly-**200**.^[149]

Das angewandte Katalyseprotokoll für die getesteten Michael-Reaktionen sieht das gemeinsame Lösen von 2,4-Pentandion (2.00 Äq.), dem entsprechenden Katalysator (10 mol%) sowie Triethylamin (10 mol%) in einem geeigneten Lösemittel vor. Nach 20-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird dann das entsprechende β -Nitrostyrolerivat (1.00 Äq.) zugegeben. Im Falle von polymeren Katalysatoren konnte dieser in der Regel durch Fällung und Filtration reisoliert werden. Das Rohprodukt wurde anschließend mittels Säulenchromatographie gereinigt und die Ausbeute des Katalyseprodukts bestimmt. In Fällen, in denen sich das Polymer nicht sauber Ausfällen lies, erfolgte die säulenchromatographische Trennung des Produkts ohne vorherige Entfernung des Polymerkatalysators.

Für die Bestimmung der Enantioselektivitäten sind folgende Methoden von besonderer Bedeutung:

1. Analyse von ^1H -NMR-Spektren von Mosher-Amiden
2. Analyse von ^1H -NMR-Spektren diastereomerer Salze mit (*R*)-*O*-Acetylmandelsäure
3. Analyse von ^1H -NMR-Spektren nach Zugabe von Shift-Reagenzien
 - $\text{Eu}(\text{hfc})_3$
 - Pirkle's Alkohol
4. Analytische Trennung der Enantiomere mittels chiraler HPLC

Sowohl für die Bildung von Mosher-Amiden mit Moshersäurechlorid, als auch für die Bildung diastereomerer Salze mit (*R*)-*O*-Acetylmandelsäure wäre ein zusätzlicher Syntheseschritt für die Reduktion der Nitrogruppe zu den entsprechenden Aminen nötig. Da die Reduktion von Nitrogruppen mit Wasserstoff und Palladium an Aktivkohle (10%) meist unter vollständigem Umsatz, einem minimalen Reinigungsaufwand und vor allem ohne die Bildung von Nebenprodukten verläuft, sodass auch eine unerwünschte Teilracemisierung weitestgehend ausgeschlossen werden kann, wurden diese Bedingungen in einer Testreaktion mit **29** erprobt (Schema 4-57).



Schema 4-57: Reduktion von **29** mit Wasserstoff und Palladium an Aktivkohle.

Es zeigte sich jedoch, dass die Bildung entsprechenden Amins **221** unter diesen Bedingungen nicht möglich war, sodass die Punkte 1 und 2 keine geeignete Methode für die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse von γ -Nitroketonen darstellen. Vor allem durch die Anwesenheit zweier isolierter Singulets im ^1H -NMR-Spektrum bei 1.98 und 2.29 ppm war zu hoffen, dass durch Zugabe eines entsprechenden Shift-Reagenzes eine gute, basisliniengetrennte Aufspaltung der Signale und damit eine leichte Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse durch Integration möglich ist. Testweise wurde für *rac*-**222** eine Konzentrationsreihe mit verschiedenen Anteilen $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ als Shift-Reagenz (SR/S 5% – 34%) durchgeführt und die konzentrationsabhängige Spreizung der Signale untersucht. Dabei konnte jedoch beobachtet werden, dass sogar ein relativ hoher Anteil des Shift-Reagenzes (34%) lediglich zu einer minimalen Spreizung der Methylgruppe bei 2.29 ppm und des Dubletts bei 4.32 ppm führte (Abbildung 4-35).

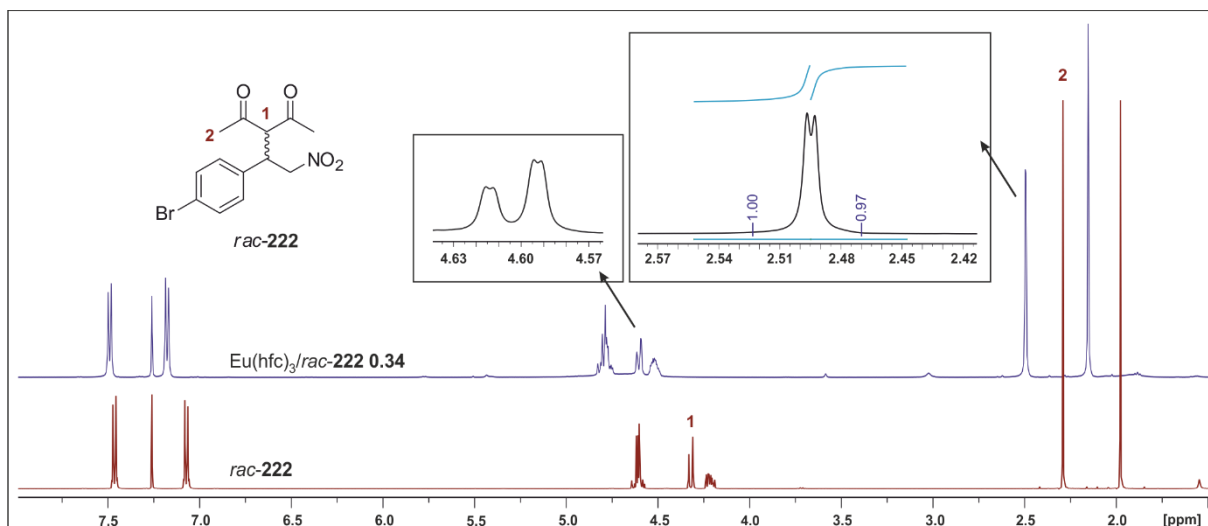


Abbildung 4-35: Vergleich der ¹H-NMR-Spektren (CDCl₃, 500 MHz, 300 K) von *rac*-**222** (rot) und einer Mischung von *rac*-**222** mit 34% Eu(hfc)₃ (blau) inklusive Zoombereich der gespreizten Signale 1 und 2.

Im Falle des Racemats war zwar eine genaue Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses durch Integration möglich, allerdings dürfte diese auf Grund der fehlenden Basislinientrennung für andere Verhältnisse schwierig sein und nur sehr unzuverlässige Werte liefern.

Die Verwendung alternativer Lanthanoid-Shift-Reagenzien könnte zwar zu besseren Ergebnissen führen, allerdings wurde auf Grund der hohen Kosten davon abgesehen, sodass diese Methode für die weitere Auswertung nicht von Bedeutung ist. Ein ähnliches Bild zeichnete sich bei der Variante durch Zugabe von Pirkle's Alkohol (*S*)-**223** ab (Abbildung 4-36).

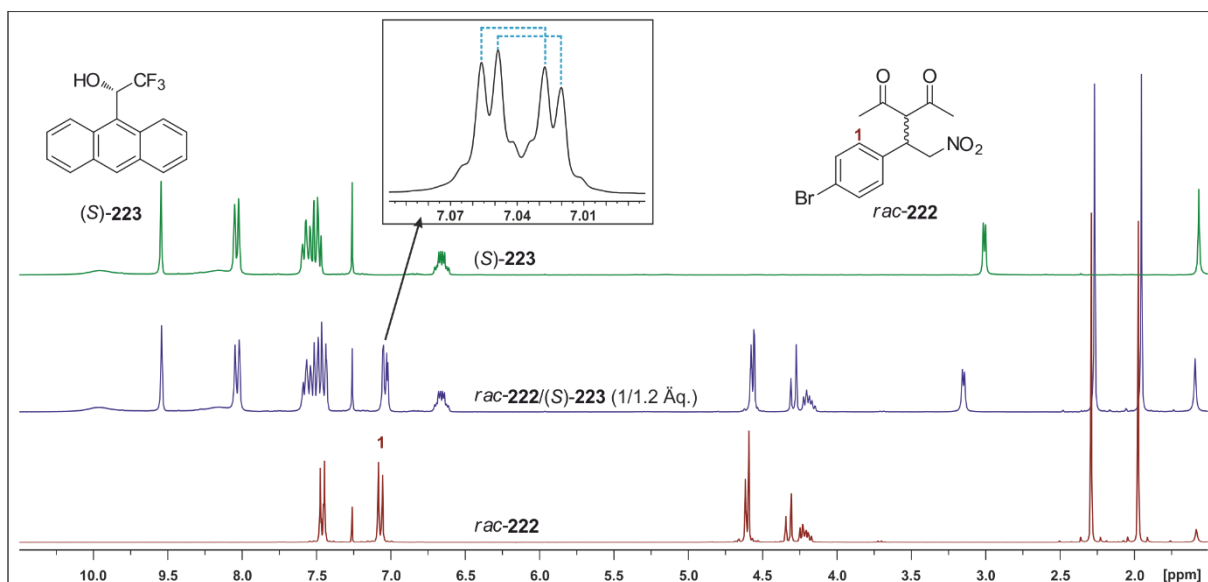


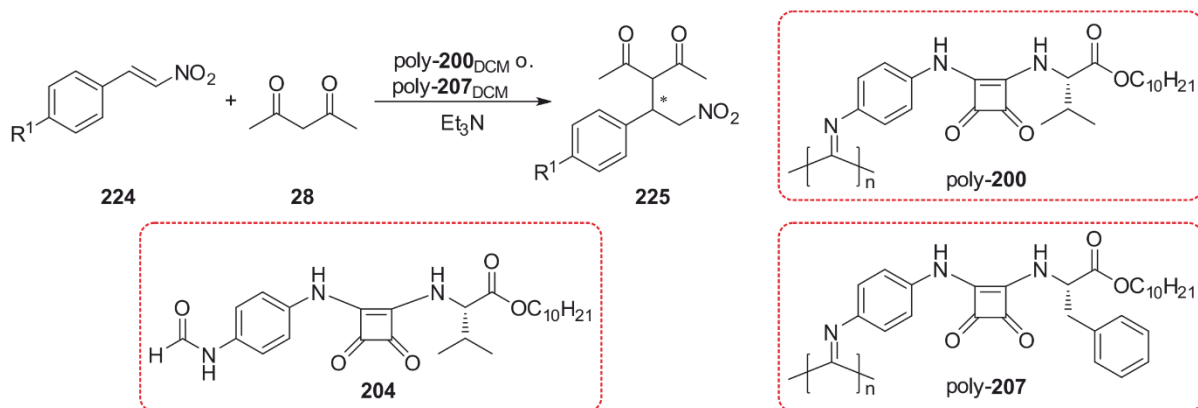
Abbildung 4-36: Vergleich der ¹H-NMR-Spektren (CDCl₃, 300 MHz, 300 K) von *rac*-**222** (rot), einer Mischung von *rac*-**222** mit (*S*)-**223** (1/1.2 Äq.) (blau) und Pirkle's Alkohol (*S*)-**223** (grün) inklusive Zoombereich des gespreizten Aromatensignals bei 7.04 ppm.

Auch hier führte die Zugabe des Shift-Reagenzes zwar zu einer Aufspaltung des isoliert liegenden Aromaten-Dubletts bei 7.04 ppm, allerdings verhindert die in Abbildung 4-36 gezeigte Signalüberlagerung erneut eine exakte Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse. Da die Versuche mit Shift-Reagenzien nicht zum erhofften Erfolg führten, wurde die Enantiomerentrennung mittels chiraler HPLC getestet. Dabei war eine Trennung der γ -Nitroketone, unter Verwendung der in der Literatur gängigen chiralen Säule (Chiralcel OD-H), aus unbekannten Gründen nicht möglich.^[206-207] Unter Verwendung einer alternativen chiralen Säule (CHIRALPAK IC) konnten die entsprechenden Enantiomere jedoch gut getrennt werden.

Zunächst wurde die katalytische Aktivität der Hauptketten-funktionalisierten Squaramidkatalysatoren poly-**200**_{DCM} und poly-**207**_{DCM} getestet und der Einfluss der chiralen Seitenkette (L-Valin vs. L-Phenylalanin), dem Lösemittel und der Substratsubstituenten untersucht. Als Standard-Lösemittel wurde dabei in Anlehnung an die Literatur DCM verwendet (Tabelle 4-19).^[149]

Für die Enantiomerentrennung des Racemats ergab sich ein Wert von 2% *ee*, sodass der Messfehler in etwa in dieser Größenordnung anzunehmen ist (Tabelle 4-19 #1). Es zeigte sich, dass bereits durch Zugabe von 10 mol% der Monomervorstufe **204** ein Enantiomerenüberschuss von 13% erzielt werden konnte (#2). Da durch die Zugabe des entsprechenden Homopolymers poly-**200**_{DCM} jedoch eine Steigerung des Enantiomerenüberschusses auf bis zu 20% erzielt werden konnte (#3), bekräftigt dies die Annahme, dass das helikale Rückgrat selbst einen verstärkenden Effekt bezüglich der asymmetrischen Induktion mit sich bringt. Außerdem zeigt sich so, dass die räumliche Nähe des katalytisch aktiven Zentrums zum Polymerrückgrat ausreichend ist. Für die Analyse des Einflusses des Lösemittels und verschiedener Substituenten der eingesetzten β -Nitrostyrole **224** wurden die Katalysen unter selben Bedingungen wiederholt. Allerdings wurde hier poly-**200**_{DCM} einer zweiten Charge verwendet. Dabei handelt es sich um dasselbe Polymer, welches allerdings zu einem späteren Zeitpunkt, separat annealt wurde. Aus unbekannten Gründen konnte auch nach fast 4-wöchigem Annealing bei 100°C in Toluol nur ein Maximalwert von $[\Theta]_{\max} \approx 23.000 \text{ deg cm}^2 \text{ dmol}^{-1}$ statt $[\Theta]_{\max} \approx 27.000 \text{ deg cm}^2 \text{ dmol}^{-1}$ für die molare Elliptizität erreicht werden. Für eine bessere Vergleichbarkeit der Katalysen #4-#8 wurde auch die Reaktion mit bromiertem **226** noch einmal wiederholt. Hierbei ergab sich eine leicht geringere Enantioselektivität von 15% *ee*, wobei diese fast im Bereich der freien Monomervorstufe **204** liegt (#4).

Tabelle 4-19: Asymmetrische Squaramid-katalysierte Michael-Reaktion mit Hauptketten-funktionalisierten Polymeren poly-**200**_{DCM} und poly-**207**_{DCM} als helikal-chirale Polymerkatalysatoren.



	Substrat	Produkt	Katalysator	Lösemittel	Reaktionszeit	Ausbeute	$ee^{[a]}$
#1			-	DCM	4 d	82%	2%
#2			204	DCM	2 d	50%	13%
#3			poly- 200 _{DCM}	DCM	3 d	51%	20%
#4			poly- 200 _{DCM}	DCM	4 d	66%	15%
#5			poly- 200 _{DCM}	Toluol	4 d	70%	21%
#6			poly- 200 _{DCM}	DCM	4 d	66%	12%
#7			poly- 200 _{DCM}	DCM	4 d	63%	7%
#8			poly- 200 _{DCM}	DCM	4 d	65%	5%
#9	226	222	poly- 207 _{DCM}	Toluol	4 d	86%	7%

^[a]Chirale Säule: CHIRALPAK IC, *n*-Heptan/*i*Prop 80/20, 25°C, 230 nm, Probenlösemittel: DCM, #3 poly-**200**_{DCM} Charge 1, #4-#8 poly-**200**_{DCM} Charge 2.

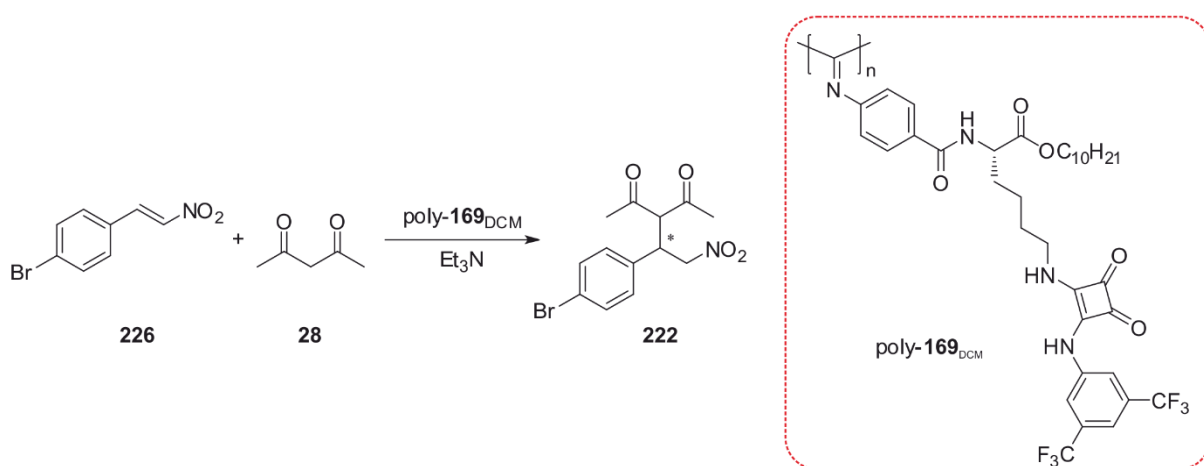
Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Substrat-Substituenten einen großen Einfluss auf die erzielten Überschüsse haben. Es zeigte sich, dass im Vergleich zu unsubstituiertem **26** die besten Ergebnisse im Falle des aktivierten, Brom-substituierten Substrats **226** erzielt wurden.

Dagegen brachen die Enantioselektivitäten für Substrate mit Elektronen-donierenden Gruppen wie Methyl- oder Methoxy- erheblich ein (#7 und #8). Ein Wechsel des Lösemittels hin zu apolarem Toluol führte mit **226** als Substrat zu einer erheblichen Erhöhung von 15% *ee* auf 21% *ee* (#4 und #5). Auch in der Literatur hat sich Toluol häufig als das am besten geeignete Lösemittel herausgestellt. Vor allem bei polar protischen Lösemitteln kommt es auf Grund von H-Brücken-Wechselwirkungen zwischen Substrat und Lösemittel zu einer Behinderung der Substratbindung mit dem katalytischen Zentrum was einen Einbruch der Enantioselektivitäten zur Folge hat.^[163, 208]

Die Katalyse mit poly-**207**_{DCM} zeigte, dass mit 7% *ee* nur eine minimale asymmetrische Induktion auf das Substrat erfolgte (#9). Der wesentlich geringere Enantiomerenüberschuss im Vergleich zu poly-**200**_{DCM} ist wahrscheinlich einer schlechteren Zugänglichkeit des katalytischen Zentrums, auf Grund des höheren sterischen Anspruchs des Phenylrings, geschuldet.

Für die Testkatalyse mit erfolgreich hergestellten Seitenketten-funktionalisiertem Squaramid-Polymer poly-**169** wurde ebenfalls das in DCM polymerisierte Polymer poly-**169**_{DCM} verwendet, da nur bei diesem ein Cotton-Effekt von $[\Theta]_{\max} \approx 8000 \text{ deg cm}^2 \text{ dmol}^{-1}$ im Bereich des Polymerrückgrats beobachtet wurde (Vgl. Kapitel 4.2.1.3). Die Katalyse mit **226** als Substrat führte mit 3% *ee* zu keinerlei asymmetrischer Induktion (Tabelle 4-20). Dies ist wahrscheinlich auf die hohe räumliche Distanz des Katalysezentrams zum Polymerrückgrat zurückzuführen.

Tabelle 4-20: Asymmetrische Squaramid-katalysierte Michael-Reaktion mit Seitenketten-funktionalisiertem poly-**169**_{DCM} als helikal-chiraler Polymerkatalysator.

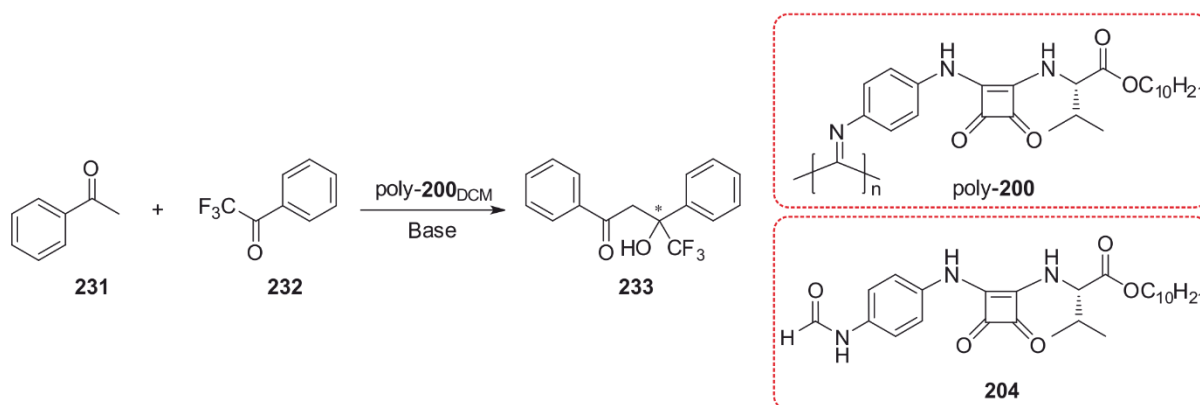


	Katalysator	Lösemittel	Reaktionszeit	Ausbeute	<i>ee</i> ^[a]
#1	poly- 169 _{DCM}	THF	4 d	72%	3%

^[a]Chirale Säule: CHIRALPAK IC, *n*-Heptan/*i*Prop 80/20, 25°C, 230 nm, Probenlösemittel: DCM.

Da sich die bisherigen Ergebnisse mit den getesteten Homopolymeren für poly-**200**_{DCM} als am erfolgversprechendsten herausgestellt haben, wurde dessen Anwendbarkeit mit der Aldolreaktion von Acetophenon **231** und 2,2,2-Trifluoracetophenon **232** für ein weiteres System getestet. Auch dieses ist für Katalysen mit Thioharnstoffen und Squaramiden literaturbekannt.^[209-210] Wie in (Tabelle 4-21) gezeigt, konnte unter Verwendung von Et₃N (10 mol%) als Base, auch durch Zugabe von Monomervorstufe **204** (10 mol%) als Katalysator kein Reaktionsumsatz beobachtet werden. Erst der Wechsel zu DBU als Base führte zu vollständigem Umsatz.^[211]

Tabelle 4-21: Asymmetrische Squaramid-katalysierte Aldol-Reaktion mit poly-**200**_{DCM} als helikal-chiraler Polymerkatalysator.



	Base	Katalysator	Lösemittel	Reaktionszeit	Ausbeute	ee ^[b]
#1	Et ₃ N	-	THF	40 h	kein Umsatz ^[a]	-
#2	Et ₃ N	204	THF	40 h	kein Umsatz ^[a]	-
#3	DBU	-	THF	44 h	91%	rac
#4	DBU	204	THF	3 d	84%	rac
#5	DBU	poly- 200 _{DCM}	THF	3 d	61%	rac

^[a]Umsatz wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt, ^[b]Chirale Säule: Chiralcel OD-H, *n*-Hexan/*i*Prop 90/10, 25°C, 245 nm, Probenlösemittel: Elutionsmittel.

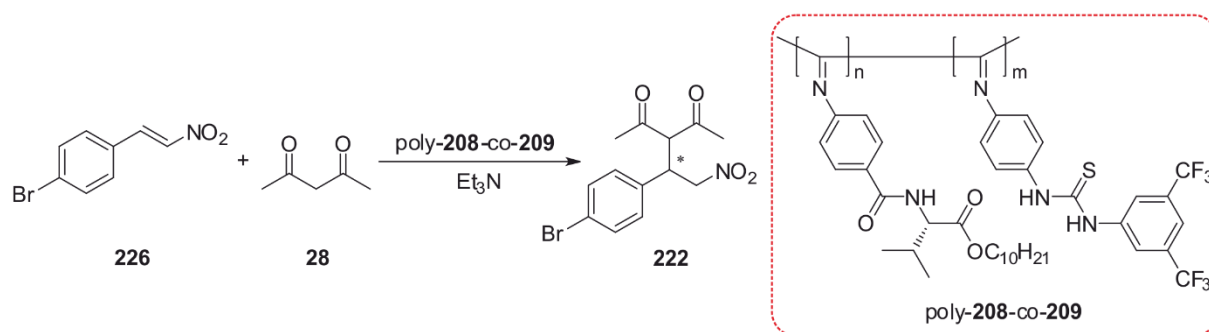
Das Racemat konnte erfolgreich mittels chiraler HPLC (Chiralcel OD-H) getrennt und analysiert werden. Allerdings führte weder die Zugabe von **204** noch von poly-**200**_{DCM} als Katalysatoren zu einer asymmetrischen Induktion auf das Substrat. In beiden Fällen konnte lediglich das Racemat isoliert werden (#4 und #5). Im Gegenteil ging die Ausbeute im Vergleich zur unkatalysierten Reaktion (#3), trotz längerer Reaktionszeit, zurück. Dass auch hier im Falle des polymeren Katalysators keine asymmetrische Induktion erfolgt ist, könnte ein weiteres Indiz für die Theorie einer schlechten Zugänglichkeit sein, da vor allem das fluorierte Edukt **232**

sterisch anspruchsvoll ist. Jedoch deutet die Tatsache, dass auch bei leicht zugänglichem **204** keine Induktion erfolgte darauf hin, dass die Hintergrundreaktion in diesem Fall wesentlich schneller abläuft und die Anwesenheit des katalytischen Zentrums gar nicht erst zum Tragen kommt.

Da die Synthesen der Copolymere poly-**208-co-209** auf der Verwendung eines katalytisch aktiven, aber achiralen Monomers basieren, ist die asymmetrische Induktion in diesem Fall allein auf das helikale Rückgrat zurückzuführen. Für die Berechnung der Katalysatormenge wurde für alle im Folgenden beschriebenen Copolymere ein Monomerverhältnis entsprechend der Feed-Zusammensetzung angenommen.

Für die Katalyse mit **226** als Substrat zeigte sich jedoch auch hier, dass unabhängig vom Anteil des katalytisch aktiven Monomers **209** keinerlei Induktion erfolgte (Tabelle 4-22). Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass in allen drei Fällen mit $[\Theta]_{\max} \approx 7.000 \text{ deg cm}^2 \text{ dmol}^{-1}$ nur ein, im Verhältnis zum Homopolymer poly-**208**, sehr niedriger Cotton-Effekt zu beobachten war, was auf einen geringeren Anteil einheitlich konfigurierter Helices schließen lässt. Dieser Fakt lässt bereits erwarten, dass der induktive Effekt auf das Substrat nur sehr gering ist. Da zumindest für poly-**208**_{0,7}-co-**209**_{0,3} die Bildung intramolekularer H-Brücken teilweise aufgehoben sein sollte, es jedoch auch hier zu keinerlei asymmetrischer Induktion kommt, ist es wahrscheinlich, dass auch hier die eingeschränkte Zugänglichkeit des Katalysezentrum auf Grund sterisch anspruchsvoller Reste einen stark negativen Einfluss hat (Vgl. Abbildung 4-31).

Tabelle 4-22: Asymmetrische Thioharnstoff-katalysierte Michael-Reaktion mit den Copolymeren poly-**208-co-209** als helikal-chirale Polymerkatalysatoren.

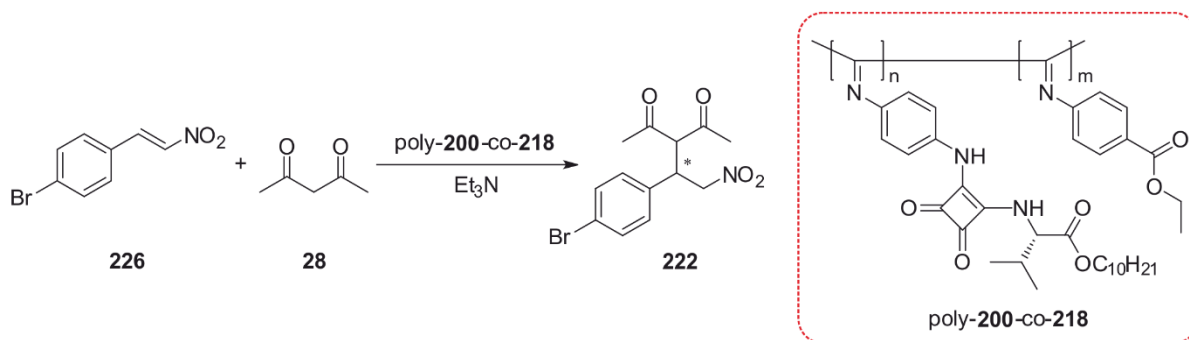


	Katalysator	Lösemittel	Reaktionszeit	Ausbeute	$ee^{[a]}$
#1	poly- 208 _{0,9} -co- 209 _{0,1}	Toluol	4 d	32%	<i>rac</i>
#2	poly- 208 _{0,8} -co- 209 _{0,2}	Toluol	4 d	37%	<i>rac</i>
#3	poly- 208 _{0,7} -co- 209 _{0,3}	Toluol	4 d	51%	<i>rac</i>

^[a]Chirale Säule: CHIRALPAK IC, *n*-Heptan/*i*Prop 80/20, 25°C, 230 nm, Probenlösemittel: DCM.

Um zu überprüfen welchen Einfluss die Zugänglichkeit des Katalysezentrums wirklich hat wurde mit poly-**200**-co-**218** ein Copolymer 2. Generation entwickelt. Dieses basiert zum einen auf Verbindung **200**, dessen Homopolymer bereits zu moderaten Überschüssen von bis zu 21% *ee* geführt hat und zum anderen auf Monomer **218**, welches sich durch seine sterisch wenig anspruchsvolle Struktur auszeichnet. Je höher dabei der Anteil an **218** gewählt ist, desto besser sollte die Zugänglichkeit sein. Die Analyse der hergestellten Copolymere poly-**200**_{0.8}-co-**218**_{0.2} und **200**_{0.5}-co-**218**_{0.5} mittels CD-Spektroskopie zeigte jedoch, dass es dabei auch, auf Grund des fehlenden Helix-induzierenden Einflusses von **200**, zu einem Einbruch des Cotton-Effektes kam. In den entsprechenden Katalyse-Experimenten konnte jedoch gezeigt werden, dass die erzielten Enantiomerenüberschüsse tatsächlich mit zunehmendem Anteil von **218** steigen (Tabelle 4-23).

Tabelle 4-23: Asymmetrische Squaramid-katalysierte Michael-Reaktion mit den Copolymeren poly-**200**-co-**218** als helikal-chirale Polymerkatalysatoren.



	Katalysator	molare Elliptizität ^[a] [Θ] _{max} / deg cm ² dmol ⁻¹	Lösemittel	Reaktionszeit	Ausbeute	<i>ee</i> ^[b]
#1	204	-	DCM	2 d	50%	13%
#2	poly- 200 _{DCM}	21.000	DCM	3 d	51%	20%
#3	poly- 200 _{0.8} -co- 218 _{0.2}	11.000	DCM	4 d	72%	18%
#4	poly- 200 _{0.5} -co- 218 _{0.5}	4000	DCM	4 d	85%	23%

^[a]CD-Spektren gemessen in DCM. ^[b]Chirale Säule: CHIRALPAK IC, *n*-Heptan/*i*Prop 80/20, 25°C, 230 nm, Probenlösemittel: DCM.

Mit einem *ee* von 18% wurde der Effekt des um ca. die Hälfte niedrigeren Cotton-Effekts bereits durch einen Anteil von 20% **218** vollständig aufgehoben (#3). Noch stärker konnte die Auswirkung einer erhöhten Zugänglichkeit im Falle von **200**_{0.5}-co-**218**_{0.5} beobachtet werden. Obwohl die molare Elliptizität des Polymerrückgrats hier nur noch bei [Θ]_{max} ≈ 4.000 deg cm² dmol⁻¹ im Vergleich zu [Θ]_{max} ≈ 21.000 deg cm² dmol⁻¹ (jeweils gemessen in DCM) für das Homopolymer lag, wurde ein nochmals höherer Enantiomerenüberschuss von 23% beobachtet (#4).

Diese Ergebnisse beweisen, dass die Zugänglichkeit einen maßgeblichen Effekt auf die katalytische Aktivität der Polymere hat. Positiv ist weiterhin, dass in allen Fällen eine deutliche Steigerung der asymmetrischen Induktion im Vergleich zur mit **204** katalysierten Reaktion erzielt werden konnte, was nochmals den Einfluss des helikalen Rückgrats unter Beweise stellt.

Basierend auf diesem letzten Ergebnis bedeutet dies, dass eine gute Zugänglichkeit in Kombination mit einer stark ausgeprägten Helix zu noch wesentlich höheren Enantiomerenüberschüssen führen sollte.

Alle HPLC-Chromatogramme der in diesem Kapitel vorgestellten Katalysen sind in Anhang 7.1 zu finden.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Dissertation sollten neuartige, polymere Thioharnstoff- und Squaramid-Organokatalysatoren basierend auf helikal-chiralen Polymeren synthetisiert und der Einfluss des helikalen Polymerrückgrats auf die asymmetrische Induktion ausgewählter Katalysereaktionen untersucht werden. Die Wahl der Polymerklasse fiel dabei auf helikal-chirale Polyisocyanide welche von den Gruppen um YASHIMA^[117, 121] und REGGELIN^[137-138, 165-166] bereits beschrieben worden sind.

- Die Synthesen der folgenden Monomerstrukturen wurden untersucht: (Abbildung 5-1).

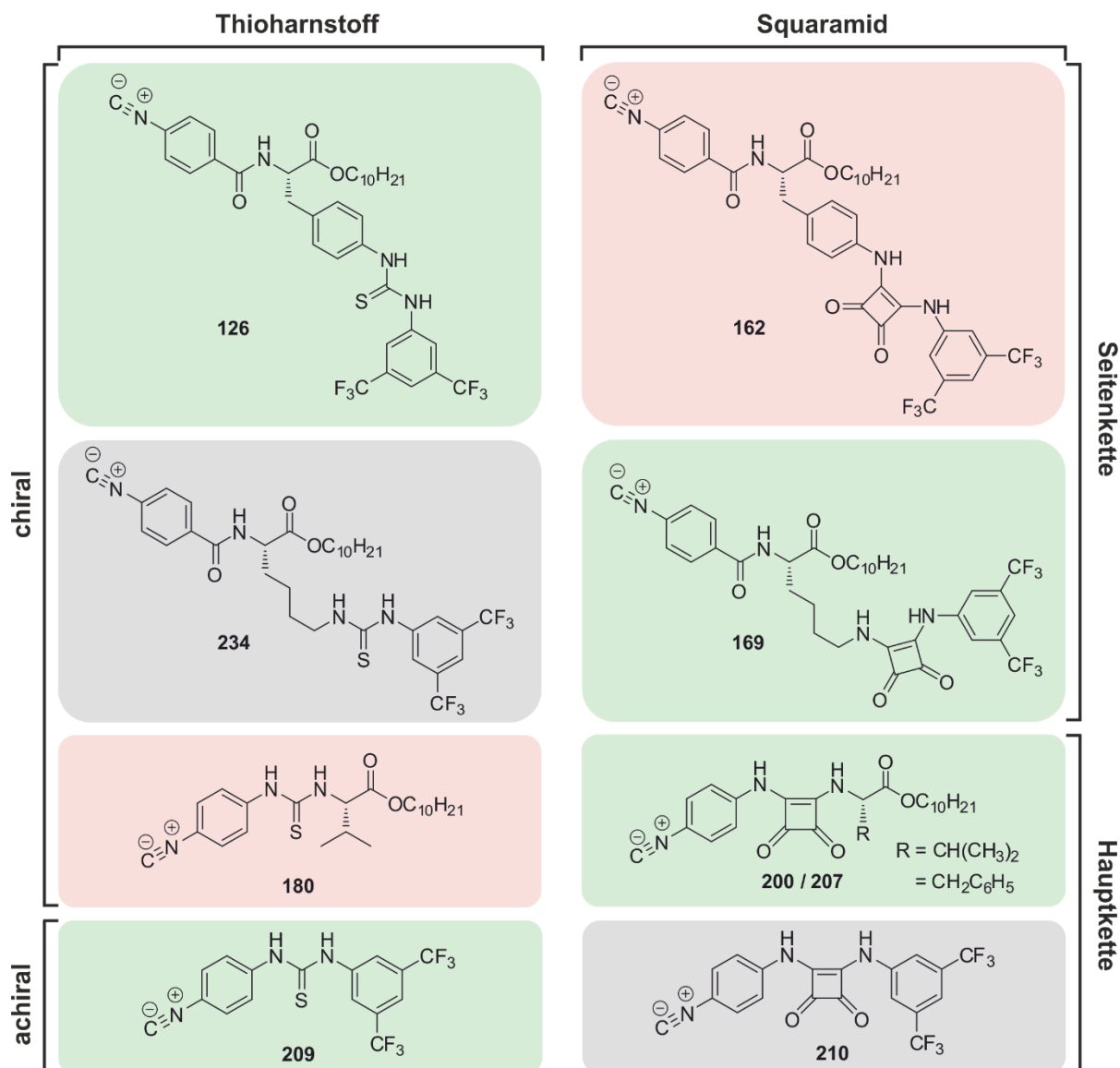


Abbildung 5-1: Darstellung der verschiedenen Thioharnstoff- und Squaramid funktionalisierten Monomer-Zielverbindungen. Synthese erfolgreich (grün), Synthese nicht durchgeführt (grau) und Synthese nicht erfolgreich (rot).

Mit den Aminosäure-basierten Monomeren **126**, **169**, **200** und **207** konnten erstmals Seiten- bzw. Hauptketten-funktionalisierte chirale, katalytisch aktive Thioharnstoff- und Squaramid-Monomere synthetisiert werden. Zusätzlich konnte ein achirales Thioharnstoff-Monomer **209** hergestellt werden, welches für die Synthese katalytisch aktiver Copolymere verwendet werden konnte. Für ausführlichere Informationen bezüglich der Synthesen sei auf die Kapitel 4.2.1 - 4.2.3 verwiesen.

2. Folgende Homopolymerisate der Monomere **169**, **200** und **207** konnten erfolgreich hergestellt und als Katalysatoren in asymmetrischen Michael-Reaktionen untersucht werden (Abbildung 5-2):

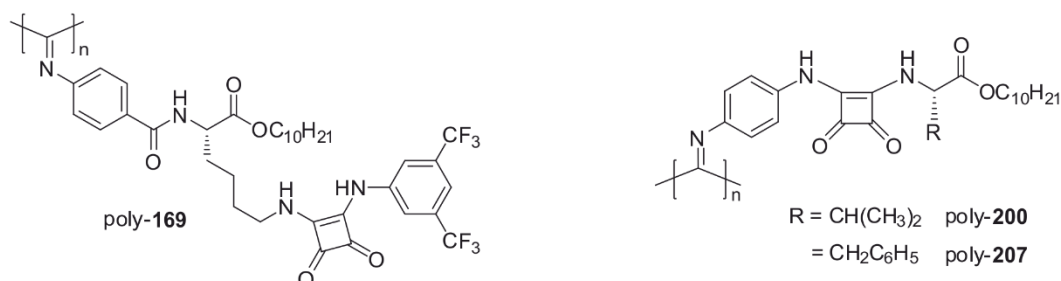


Abbildung 5-2: Übersicht der erfolgreich hergestellten Squaramid-funktionalisierten Homopolymere poly-**169**, poly-**200** und poly-**207**.

Von allen hergestellten Squaramid-Monomeren konnten erfolgreich Homopolymerisate hergestellt werden, wobei sich vor allem die Hauptketten-funktionalisierten Polymere poly-**200** und poly-**207** durch einen stark ausgeprägten Cotton-Effekt und einen damit zusammenhängenden stark bevorzugten Drehsinn des Polymerrückgrats auszeichnen.

In der durch das L-Lysin-Polymer poly-**169** katalysierten Michael-Reaktion von 4-Brom-Nitrostyrol **226** und 2,4-Pentandion **28** konnte keine Enantioselektivität nachgewiesen werden (Tabelle 4-20, Seite 120). Dies ist vermutlich zum einen auf die nur sehr schwach ausgeprägte Helicität des Polymerrückgrats (Abbildung 4-12, Seite 77) und zum anderen auf die hohe räumliche Entfernung des Katalysezentrums zum Polymerrückgrat bzw. zum zentrochiralen Element der Seitenkette zurückzuführen.

Auch die katalytischen Eigenschaften der mit den L-Valin bzw. L-Phenylalanin-funktionalisierten Polymeren, poly-**200** und poly-**207**, wurden in der asymmetrischen Michael-Reaktion mit **226** und **28** untersucht. Für poly-**200** wurden hier Enantiomerenüberschüsse von bis zu 21% erzielt.

Die moderate Steigerung im Vergleich zur mit Monomervorstufe **204** katalysierten Reaktion (13% *ee*) zeigt den enantioselektiven Einfluss des helikalen Rückgrats. Dass mit poly-**207** nur ein geringer Überschuss von 7% *ee* erzielt wurde, ist möglicherweise auf die erschwerte Zugänglichkeit des Katalysezentrum auf Grund des sterisch anspruchsvolleren Phenylrests zurückzuführen. Weiterhin konnten der Einfluss der Substrat-Substituenten und des Lösemittels hinsichtlich der Enantioselektivität analysiert werden (Vgl. Tabelle 4-19, Seite 119). In der für poly-**200** ebenfalls getesteten Aldolreaktion von Acetophenon **231** und 2,2,2-Trifluoracetophenon **232** (Tabelle 4-21, Seite 121) konnte keine asymmetrische Induktion beobachtet werden. Für eine Beschreibung der Polymersynthesen, deren Eigenschaften sowie zu den Katalysen sei auf die Kapitel 4.2.1.3, 4.2.2.2 und 4.2.2.3 sowie 4.2.4 verwiesen.

3. Neben den Squaramid-Homopolymeren konnten auch zwei katalytisch aktive Copolymere 1. Generation (poly-**208-co-209**) und 2. Generation (poly-**200-co-218**) hergestellt werden (Abbildung 5-3):

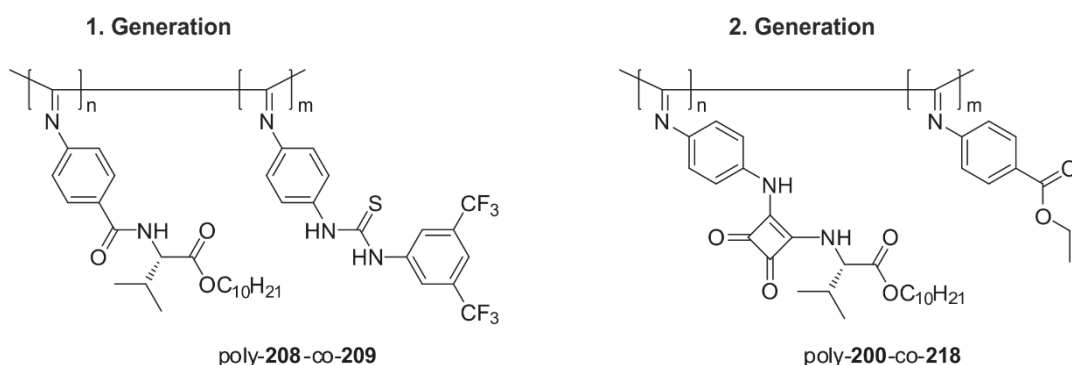


Abbildung 5-3: Hergestellte Copolymere 1. Generation und 2. Generation.

Bei den mit dem statistischen Copolymer 1. Generation, poly-**208-co-209**, katalysierten Michael-Reaktionen zeigte sich, dass von diesem Polymer, unabhängig von der Monomer-Zusammensetzung, keinerlei stereoinduktiver Effekt ausgeht (Vgl. Tabelle 4-22, Seite 122). Als mögliche Ursache wurde auch hier die stark beeinträchtigte Zugänglichkeit des Katalysezentrum auf Grund des sterischen Anspruchs der entsprechenden Substituenten vermutet.

Aus dieser Erkenntnis resultierend sollte ein Polymer 2. Generation poly-**200-co-218** synthetisiert werden.

Dabei sollte das chirale, katalytisch aktive Monomer **200**, mit dessen Homopolymer bereits moderate Erfolge hinsichtlich der katalytischen Aktivität erzielt werden konnten, erneut zum Einsatz kommen. Durch Copolymerisation mit einem möglichst kleinen, sterisch wenig anspruchsvollen aber strukturell ähnlichen Monomer sollte so eine deutlich bessere Zugänglichkeit realisiert werden. Auf Grund der Tatsache, dass **200** selbst chiral ist und für die helikale Induktion sorgen kann, fiel die Wahl in diesem ersten Versuch auf das literaturbekannte^[172, 204], achirale Monomer **218**. Zusätzlich wird hier auch der Bildung intramolekularer H-Brücken und damit einer eventuellen Blockade der Zentren durch den erhöhten Abstand der Katalysezentren zueinander entgegengewirkt.

Der Zusammenhang zwischen strukturellem Design und der verbesserten Zugänglichkeit sowie dem größeren Abstand der katalytischen Zentren in poly-**200-co-218** ist in Abbildung 5-4 nochmals vergleichend zu poly-**208-co-209** dargestellt.

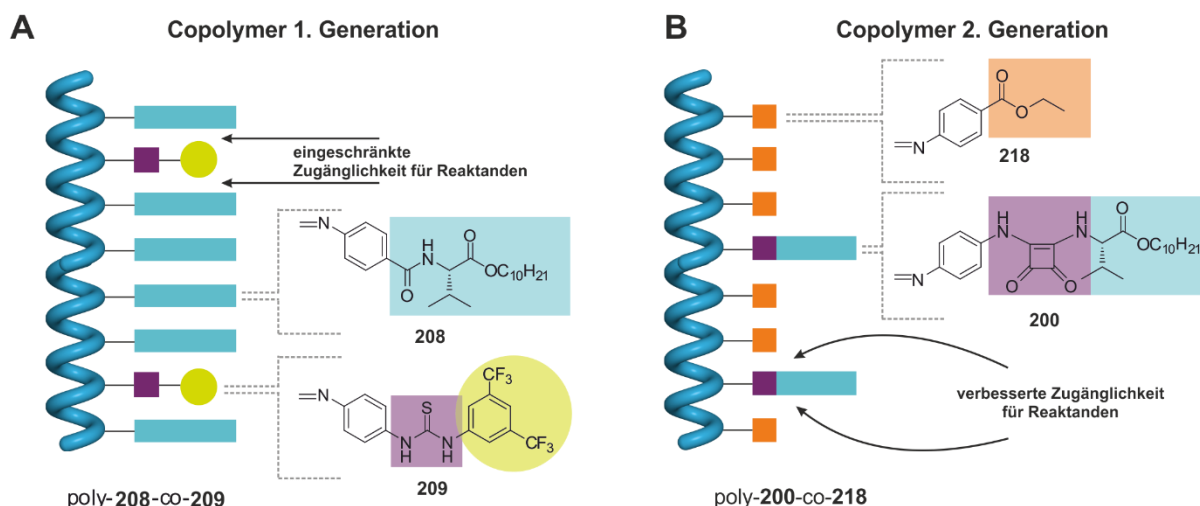


Abbildung 5-4: Schematische Darstellung einer verbesserten Zugänglichkeit sowie eines größeren Abstands der katalytisch aktiven Zentren in Copolymeren der 2. Generation poly-**200-co-218**.

Auch für die Copolymere 2. Generation, poly-**200-co-218**, wurden statistische Copolymere unterschiedlicher Zusammensetzungen hergestellt, welche in der asymmetrischen Michael-Reaktion eingesetzt und hinsichtlich ihrer katalytischen Aktivität untersucht wurden.

An Hand der Katalyse-Experimente zeigte sich, dass die Zugänglichkeit des katalytischen Zentrums tatsächlich eine Rolle zu spielen scheint. Vor allem bei poly-**200**_{0,5}-co-**218**_{0,5} mit einer Monomer-Zusammensetzung von 50:50 konnte ein im Vergleich zu Homopolymer poly-**200** (20% ee) nochmals gesteigerter Enantiomerenüberschuss von 23% erzielt werden. Dass dies trotz eines nur sehr schwach ausgeprägten Cotton-Effekts von $[\Theta]_{\max} \approx 4000 \text{ deg cm}^2 \text{ dmol}^{-1}$ (in DCM) im Vergleich zum Homopolymer poly-**200** mit $[\Theta]_{\max} \approx 21.000 \text{ deg cm}^2 \text{ dmol}^{-1}$ (in DCM) möglich war, zeigt das ausgeprägte Potential dieser Strategie.

Mit 23% *ee* liegt der Enantiomerenüberschuss sogar um 10% höher als der mit Monomervorstufe **204** erzielte Wert und zeigt noch einmal den Einfluss des helikalen Polymerrückgrats, auch wenn dieses hier nur schwach einheitlich konfiguriert vorliegt (Vgl. Tabelle 4-23, Seite 123).

Als ein weiterer entscheidender Faktor für die verbesserte Enantioselektivität können auch die größeren Abstände zwischen den Katalysezentren herangeführt werden, wodurch eine eventuelle Blockade der katalytisch aktiven Squaramid-Zentren durch intramolekulare H-Brücken unterbunden wird. Die Synthesen, die Polymercharakterisierung und die Katalysen sind in Kapitel 4.2.3.2 und 4.2.4 beschrieben.

5.1 Ausblick

Aus den erhaltenen Erkenntnissen ergeben sich neue Wege für das weitere Vorgehen. Da vor allem die Ergebnisse mit poly-**200**_{0.5}-co-**218**_{0.5} die Annahme bestätigten, dass eine gute Zugänglichkeit der katalytischen Zentren zusammen mit einem größeren Abstand dieser untereinander (Bildung intramolekularer H-Brückenbildung wird unterbunden) essentiell ist, sollte auf jeden Fall der Ansatz basierend auf Copolymeren weiterverfolgt werden. Da für poly-**200**_{0.5}-co-**218**_{0.5} trotz eines, im Vergleich zum entsprechenden Homopolymer poly-**200** nur noch minimal ausgeprägten Cotton-Effekts eine leicht gesteigerte Enantioselektivität beobachtet werden konnte, liegt die Annahme nahe, dass bei gleichbleibender Zugänglichkeit aber einer stärker einheitlich konfigurierten Helix eine weitere Steigerung der Enantiomerenüberschüsse möglich ist.

Würde man statt achiralem Monomer **218** nun ein chirales, aber ebenfalls sterisch wenig anspruchsvolles Comonomer einsetzen, welches in der Lage ist den Drehsinn einer Helix vorzugeben oder zumindest zu unterstützen, könnten so Copolymere mit einem hohen Grad einhändig-helikal konfiguierter Helices erhalten werden. Wichtig zu beachten ist jedoch, dass der durch die gewählten Comonomere vorgegebene Drehsinn der Helix dem des durch Monomer **200** vorgegebenen entspricht. Als potentielle Comonomere wären an dieser Stelle das literaturbekannte, Menthol-basierte Monomer **235**^[212-213] oder Methylester-Monomer **236** genannt (Abbildung 5-5).



Der nächste Schritt wäre die Synthese bifunktionaler Polymerkatalysatoren, bei denen genau wie im Falle niedermolekularer Thioharnstoff- und Squaramidkatalysatoren ein chirales, basisches Amin an das katalytische Zentrum gebunden ist. Hierdurch wäre die externe Zugabe einer Base überflüssig und das Ablaufen einer stereounselektiven Hintergrundreaktion unterdrückt. Ein erster Ansatz hierfür wäre durch das Chinin-basierte Monomer **237** oder die von dem bereits isolierten Nebenprodukt **202** abgeleitete Verbindung **238** gegeben (Abbildung 5-6).



Für zukünftig durchgeführte Katalysereaktionen sollte außerdem der Einfluss der eingesetzten Katalysatormenge sowie der Reaktionstemperatur untersucht werden, da diese Faktoren auch

bei Katalysen basierend auf helikal-chiralen Polymeren immer wieder erhebliche Auswirkungen auf die erzielten Enantiomerenüberschüsse hatten.^{[149],[160]}

Der große Vorteil polymergebundener Katalysatoren besteht in ihrer einfachen Recyclebarkeit. Aus diesem Grund sollten die nach dem ersten Katalysezyklus durch Filtration reisolierten Polymere anschließend erneut mittels GPC und CD-Spektroskopie hinsichtlich des Erhalts ihrer Eigenschaften analysiert und in weiteren Zyklen eingesetzt werden, um so eine Aussage über deren Wiederverwendbarkeit treffen zu können.

Wie sich bei der chiroptischen Analyse von Verbindung **204** zeigte, weist diese einen für niedermolekulare Verbindungen erstaunlich hohen Cotton-Effekt auf, welcher von der Intensität her im Bereich des entsprechenden helikal-chiralen Polymers liegt. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass es durch intramolekulare *stacking*-Effekte zu einer hierarchischen Amplifikation der Chiralität kommt und damit einhergehend zu dem zu beobachtenden stark ausgeprägten Cotton-Effekt kommt (Abbildung 5-7).

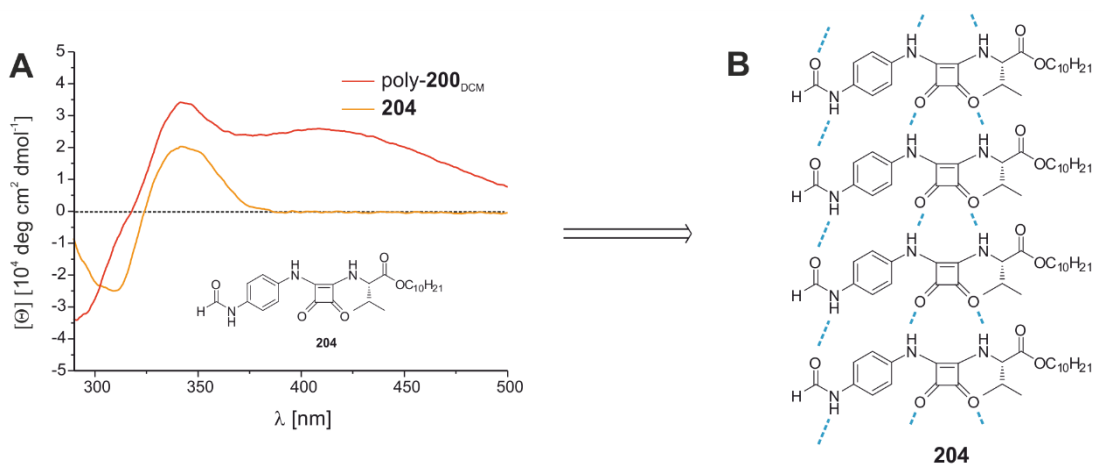


Abbildung 5-7: CD-Spektren von poly-**169**_{DCM} (annealt) und **204** in CHCl₃ bei 20°C mit stark ausgeprägtem Cotton-Effekt von **204** bei 343 nm (A) und möglicher intramolekularer *stacking*-Effekte (B).

Diese niedermolekulare Aggregation könnte zur Ausbildung einer chiralen lyotrop flüssigkristallinen (LLC) Phase führen, wodurch sich für Verbindung **204** interessante Anwendungen als enantiodiskriminierendes Orientierungsmedium in der NMR-Spektroskopie ergeben könnten (Vgl. 2.5.1.1).

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Arbeitsbedingungen

Chemikalien und wasserfreie Lösungsmittel: Alle Chemikalien wurden über den Chemikalienfachhandel bezogen (bevorzugt *ABCR*, *Sigma-Aldrich*, *Acros*, *Carbolution Chemicals*). DCM, Chloroform und Triethylamin wurden über CaH_2 , THF, Diethylether und Toluol über Natrium/Benzophenon abdestilliert.

Schutzgas: Als Schutzgas wurde Argon der Qualität 4.8 verwendet, welches zunächst durch Leiten über Cu_2O von Sauerstoff und weiterhin durch Leiten über KOH, Blaugel und Phosphorpentoxid mit Indikator (Sicapent®) und Molsieb 4 Å zusätzlich von Wasser befreit wurde.

Dünnschichtchromatographie (DC): Zur qualitativen Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgelfertigplatten SilG/UV254 der Firma *Machery Nagel & Co.*, Düren verwendet (Schichtdicke 0.2 mm). Die Chromatogramme wurden zunächst unter einer UV-Lampe (254 nm) untersucht und dann mit einer 1%-igen Kaliumpermanganatlösung entwickelt. Nach Erhitzen mit einem Heißluftfön wurde überschüssiges Kaliumpermanganat in einem Wasserbad herausgelöst. Der Nachweis terminaler Aminogruppen erfolgte durch Anfärben mit ethanolischer Ninhydrinlösung.

Flash-Säulenchromatographie: Für die säulenchromatographische Aufreinigung von Substanzen wurden Apparaturen der Firma *Glasgerätebau Ochs GmbH* verwendet. Die feste Phase bestand aus Kieselgel 60 (0.015-0.04 mm) der Firma *Merck*. Die Trennungen wurden bei einem Druck von 2.0 – 2.5 bar durchgeführt. Vor Beginn der Trennungen wurde das Kieselgel mit Methanol, Essigester und Petrolether in dieser Reihenfolge gespült.

Kernresonanz-Spektroskopie (NMR): Für die Aufnahme von NMR-Spektren wurden die Spektrometer ARX 300, AC 300 und DRX 500 der Firma *Bruker* verwendet. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben. Kalibriert wurden die ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren auf das Signal des eingesetzten Lösungsmittels^[214]:

CDCl_3 ($\delta_{1\text{H}} = 7.26$ ppm, $\delta_{13\text{C}} = 77.16$ ppm)

DMSO-d_6 ($\delta_{1\text{H}} = 2.50$ ppm, $\delta_{13\text{C}} = 39.52$ ppm)

Die Angaben der Feinstrukturen für Protonensignale wurden wie folgt abgekürzt: „s“ für Singulett, „d“ für Dublett, „t“ für Triplett, „q“ für Quartett, „m“ für Multiplett, „dd“ für doppeltes Dublett usw.. Pseudomultiplizitäten wurden in Anführungszeichen gestellt. Aus den protonenbreitbandentkoppelten Spektren wurde die Lage der ^{13}C -Signale entnommen, die Zuordnung erfolgte aus den 2D-Spektren (HSQC/HMBC). Falls eine Zuordnung nicht möglich war oder nicht vorgenommen wurde, ist eine Liste der beobachteten Signale angegeben. Messfrequenz und Lösungsmittel werden den Daten in Klammern vorangestellt. Die Auswertung der NMR-Spektren erfolgte mit Hilfe der Software *MestreNova* der Firma *MestreLabResearch* (Version 11.0.3).

Bei monosubstituierten Formamiden befindet sich der Substituent des stabileren Konformeren in *cis*-Stellung relativ zum O-Atom der Carbonylgruppe.^[215]

Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie (IR): FT-IR Spektren wurden mit dem Gerät Vector 22 der Firma *Bruker* oder dem Spectrum Two der Firma *Perkin Elmer* aufgenommen. Die Proben wurden als KBr-Presslinge oder als Film auf NaCl-Fenstern vermessen. Es sind jeweils die intensivsten Banden des jeweiligen Moleküls aufgelistet.

Massenspektrometrie (MS): APCI- und ESI-MS-Spektren wurden mit einem Impact II Massenspektrometer der Firma *Bruker Daltonik*, EI-MS-Spektren mit einem doppelt fokussierendem Massenspektrometer MAT 95 der Firma *Finnigan* aufgenommen.

Elementaranalysen (EA): Elementaranalysen wurden mit Hilfe eines C,H,N-Analysenapparates Vario EL III der Firma *Elementar* durchgeführt. Die berechneten und gefundenen Werte sind Angaben in Massenprozent.

Schmelzpunkte: Die Schmelzpunkte wurden mit einer Schmelzpunktbestimmungs-Apparatur SG 2000 der Firma *HWS-Laboratoriumstechnik* bestimmt und sind unkorrigiert.

Drehwerte: Drehwerte sind an einem Polarimeter 241 der Firma *Perkin Elmer* mit Haake D8 Thermostat bestimmt worden. Als monochromatische Strahlung diente die Natrium-D-Linie mit einer Wellenlänge von 589 nm. Die Messung erfolgte in 1 dm Küvetten in den jeweils angegebenen Lösungsmitteln und Konzentrationen. Die angegebenen spezifischen Drehwerte $[\alpha]_{\lambda}^T$ berechnen sich nach Gleichung (1):

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{\alpha_{\text{gemessen}}}{d} \cdot \frac{100}{c} \quad (1)$$

T	Messtemperatur [°C]	λ	Wellenlänge [nm]
d	Schichtdicke Küvette [dm]	c	Konzentration [0.01·g·mL ⁻¹]

CD-Spektroskopie: CD-Spektren wurden mit einem J-810 Spektrometer der Firma *JASCO* mit einem PTC-423S/15 Peletierelement als Temperiereinheit aufgenommen. Die Messungen erfolgten in 0.1 cm Quarz-Küvetten. Es wurde mit einer Geschwindigkeit von 200 nm/min aufgenommen und jede Messung zehnfach akkumuliert. Als Lösungsmittel wurden üblicherweise CHCl₃, DCM, MeOH (von CaH₂ abdestilliert) sowie THF und Toluol (abdestilliert von Natrium/Benzophenon oder HPLC grade) verwendet. Gewöhnlicherweise wurden 5 mg Polymer in 50 mL Lösungsmittel gelöst. Zur Akquisition wurde die Software Spectra Manager for Windows 95/NT (Version 1.53.05 (Build 1) der Firma *JASCO Corporation*) verwendet. Das Spektrometer liefert das CD-Signal als Elliptizität Θ in Abhängigkeit von der Wellenlänge λ und wurde gemäß der einschlägigen Literatur nach unten stehender Gleichung (2) umgerechnet.^[216]

$$[\Theta] = \frac{\Theta}{10 \cdot c \cdot d} = \frac{\Theta \cdot M \cdot V}{10 \cdot m \cdot d} \quad (2)$$

Θ	Elliptizität [mdeg]	$[\Theta]$	Elliptizität [deg·cm ² ·dmol ⁻¹]
d	Schichtdicke der Küvette [cm]	c	Konzentration [0.01·g·mL ⁻¹]
m	Einwaage der Probe [mg]	V	Volumen des Lösungsmittels [mL]
M	molare Masse (einer Wiederholungseinheit) [g·mol ⁻¹]		

Wurden Copolymere vermessen, so wurde anstelle der Molaren Masse M eine effektive Molare Masse μ_M gemäß Gleichung (3) berechnet und verwendet.

$$\mu_M = x_1 \cdot M_1 + x_2 \cdot M_2 \quad (3)$$

μ_M	Effektive molare Masse [g/mol]	x_i	Molenbruch des Comonomers i
M_i	molare Masse des Comonomers i [g/mol]		

UV-Spektroskopie: UV-Spektren wurden am Spektrometer J-810 der Firma *JASCO* mit einem Peletierelement PTC-423S/15 als Temperiereinheit gemessen. Die Messungen erfolgten in 0.1 cm Quarz-Küvetten. Als Lösungsmittel wurden üblicherweise CHCl₃, DCM, MeOH (von

CaH₂ abdestilliert) sowie THF und Toluol (abdestilliert von Natrium/Benzophenon oder HPLC grade) verwendet. Es wurden 5 mg Polymer in 50 mL Lösungsmittel gelöst. Die aufgenommenen UV-Spektren wurden aus dem aufgezeichneten Spannungsverlauf am Detektor mittels der Bedienungssoftware Spectra Manager (Version 1.54.03, Build 1) von JASCO extrahiert und stets so geplottet, dass der molare Extinktionskoeffizient ϵ als Funktion der Wellenlänge λ dargestellt ist. Dafür wurde gemäß dem Lambert-Beer'schem Gesetz (4) umgerechnet.

$$\epsilon = \frac{A}{c \cdot d} = \frac{A \cdot M \cdot V}{m \cdot d} \quad (4)$$

A	Absorption [dimensionslos]	d	Schichtdicke der Küvette [cm]
c	Konzentration [mol·L ⁻¹]	V	Volumen des Lösungsmittels [mL]
m	Einwaage der Probe [mg]	ϵ	molarer Absorptionskoeffizient [L·mol ⁻¹ ·cm ⁻¹]
M	molare Masse (einer Wiederholungseinheit) [g·mol ⁻¹]		

Wurden Copolymere vermessen, so wurde anstelle der Molaren Masse M eine effektive Molare Masse μ_M gemäß Gleichung (3) berechnet und verwendet.

Gelpermeationschromatographie (GPC): GPC-Messungen wurden mit einer HPLC-Pumpe der Firma JASCO, zwei Säulen MZ-Gel Sdplus 10³ Å und 10⁵ Å der Firma MZ-Analysentechnik mit Ausschlussgrenzen von 70 000 und 4 000 000 in einem Ofen (30°C), üblicherweise 1 mg Polymer in 1 mL in THF (0.1 w% TBAB) (1 Tropfen Toluol pro 10 mL THF als interner Standard) durchgeführt. Fluss 1.0 mL/min (Druck: 35-38 bar), UV975-Detektor der Firma JASCO bei 254 nm für PS. Die Bestimmung des **mittleren Molekulargewichtes** (M_n und M_w) und der **Polydispersität** (PDI) der hergestellten Polymere erfolgte anhand von GPC-Untersuchungen (Kalibrierung mit PS-Standards der Firma Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Auswertungsprogramm: Borwin, Version 1.50, Build 12).

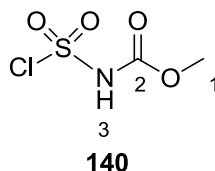
Chirale Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC): Für die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie wurden HPLC-Pumpen der Firma JASCO (PU-980, Intelligent HPLC Pump) sowie ein UV-Detektor (UV-975, Intelligent UV-VIS-Detektor) der Firma JASCO verwendet. Als chirale Säulen wurden die Chiralcel OD-H-Säule von Daicel der Firma MZ-Analysentechnik oder alternativ die CHIRALPAK IC (250x4.6 mm, 5 μ m) der Firma MZ-Analysentechnik verwendet.

Laborjournalnummern: Die Laborjournalnummern (SO-####) sind den Versuchen zugeordnet.

6.2 Synthese relevanter Reagenzien

6.2.1 Synthese von Methyl-*N*-(Triethylammoniumsulfonyl)carbamat – Inneres Salz 141

Stufe 1: Synthese von *N*-Carbomethoxysulfamoylchlorid 140:



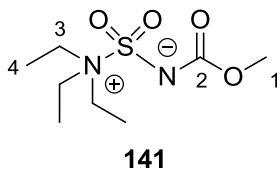
Gemäß der Literatur^[177] werden unter Schlenkbedingungen 2.0 mL (23.03 mmol, 1.01 Äq.) Chlorsulfonylisocyanat **139** in 7.0 mL abs. Benzol gelöst. Zu dieser Lösung werden mit Hilfe einer Spritze 0.55 mL (22.90 mmol, 1.00 Äq.) abs. Methanol, gelöst in 1.2 mL abs. Benzol, so zugetropft, dass die Temperatur 25-30°C nicht übersteigt. Nach 30 min Rühren bei RT wird die Lösung auf 0°C gekühlt und tropfenweise mit 4 mL abs. Hexan versetzt. Das Produkt **140** kristallisiert dabei langsam in Form farbloser Kristalle aus, wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Die NMR-spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[217] (**SO-456**)

Ausbeute: 54% (2.16 g, 12.46 mmol, Lit.^[177] 84-88%)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, 300 K): δ = 3.95 (s, 1-H₃), 8.82 (brs, 3-H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz, 300 K): δ = 55.17 (1-C), 149.68 (2-C) ppm.

Stufe 2: Synthese von Methyl-*N*-(Triethylammoniumsulfonyl)carbamat – Inneres Salz 141:



Gemäß der Literatur^[177] werden in einem 3-Halskolben mit aufgesetztem Tropftrichter unter Schlenkbedingungen 3.7 mL (26.69 mmol, 2.28 Äq.) frisch destilliertes Triethylamin in 5.9 mL abs. Benzol vorgelegt. Anschließend wird über den Zeitraum von 30 min eine Lösung aus 2.03 g (11.70 mmol, 1.00 Äq.) *N*-Carbomethoxysulfamoylchlorid **140** in 26.0 mL abs. Benzol so

zugetropft, dass die Innentemperatur 10-15°C nicht übersteigt. Die Lösung wird weitere 30 min bei RT gerührt und entstandenes Triethylaminhydrochlorid abfiltriert. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeeengt, wobei das Produkt **141** in Form eines fast farblosen Öls erhalten wird, welches nach längerem Stehen kristallisiert. Die NMR-spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur.^{[217],[218]} (**SO-457**)

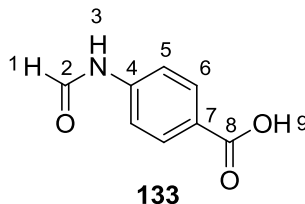
Ausbeute: 60% (1.67 g, 7.01 mmol, Lit:^[177] 80-84%)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, 300 K): δ = 1.40 (t, 4-H₉), 3.46 (q, 3-H₆), 3.68 (s, 1-H₃) ppm.

³J_{3,4} = 7.3 Hz.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, 300 K): δ = 9.51 (4-C), 50.58 (3-C), 53.37 (1-C), 158.31 (2-C) ppm.

6.2.2 Synthese von 4-Formamidobenzoessäure **133**



In Anlehnung an die Literatur^[170] werden in einem verschlossenen Schlenkkolben 20.03 g (146.09 mmol, 1.00 Äq.) 4-Aminobenzoessäure **127** in 100 mL konz. Ameisensäure gelöst und 18 h bei 60°C gerührt. Das dabei ausfallende, farblose Produkt **133** wird abfiltriert, mit dest. Wasser gewaschen und am Rotationsverdampfer getrocknet. Die NMR-spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[219] (**SO-083**)

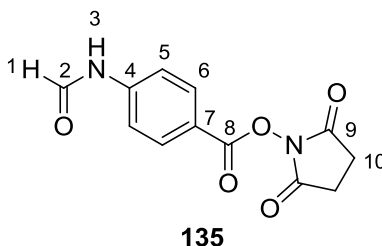
Ausbeute: 95% (23.00 g, 139.25 mmol)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, 300 K): δ = 7.29 (d, 5-H_{trans}), 7.69 (d, 5-H_{cis}), 7.88 (d, 6-H_{trans}), 7.90 (d, 6-H_{cis}), 8.34 (d, 1-H_{cis}), 8.94 (d, 1-H_{trans}), 10.40 (d, 3-H_{trans}), 10.47 (s, 3-H_{cis}), 12.71 (brs, 9-H) ppm.

³J_{1trans,3trans} = 10.8 Hz, ³J_{5trans,6trans} = 8.6 Hz, ³J_{5cis,6cis} = 8.6 Hz.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz, 300 K): δ = 116.37 (5- C_{trans}), 118.52 (5- C_{cis}), 125.48 (7- C_{trans}), 125.56 (7- C_{cis}), 130.47 (6- C_{cis}), 130.88 (6- C_{trans}), 142.10 (4- C_{cis}), 142.54 (4- C_{trans}), 160.03 (2- C_{cis}), 162.51 (2- C_{trans}), 166.78 (8-C) ppm.

6.2.3 Synthese von *N*-Succinimidyl-4-Formamidobenzoat **135**



Variante 1: Synthese mittels THF als Lösemittel

Unter Schlenkbedingungen werden 9.51 g (57.62 mmol, 1.00 Äq.) 4-Formamidobenzoessäure **133** in 380 mL abs. THF vorgelegt und nacheinander mit 7.29 g (63.38 mmol, 1.10 Äq.) *N*-Hydroxysuccinimid **134**, 11.05 g (57.62 mmol, 1.00 Äq.) EDAC sowie 24 mL (172.67 mmol, 3.00 Äq.) frisch destilliertem Triethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 48 h bei RT gerührt, der Feststoff abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen und dreimal mit HCl (1 N) extrahiert. Die organische Phase wird nochmals mit ges. NaHCO_3 -Lösung sowie ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **135** wird in Form eines farblosen Feststoffs isoliert. (SO-096)

Ausbeute: 67% (10.17 g, 38.78 mmol)

Variante 2: Synthese mittels DMF als Lösemittel

In einem dreimal ausgeheizten Schlenkkolben werden 20.02 g (121.21 mmol, 1.00 Äq.) 4-Formamidobenzoessäure **133** in 150 mL abs. DMF gelöst und es werden nacheinander 13.95 g (121.20 mmol, 1.00 Äq.) *N*-Hydroxysuccinimid **134** und 27.96 g (145.86 mmol, 1.20 Äq.) EDAC hinzugegeben. Es wird 19 h bei RT gerührt und die Lösung anschließend bei 0°C mit

dest. Wasser versetzt, wobei das Produkt **135** als farbloser Feststoff ausfällt. Dieser wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet. (**SO-330**)

Ausbeute: 91% (29.02 g, 110.67 mmol)

$R_F = 0.06$ (PE/EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz, 300 K): $\delta = 2.89$ (s, 10- H_4), 7.44 (d, 5- H_{trans}), 7.84 (d, 5- H_{cis}), 8.04 (d, 6- H_{trans}), 8.07 (d, 6- H_{cis}), 8.40 (s, 1- H_{cis}), 9.06 (d, 1- H_{trans}), 10.63 (d, 3- H_{trans}), 10.71 (s, 3- H_{cis}) ppm.

$^3J_{1\text{trans},3\text{trans}} = 10.4$ Hz, $^3J_{5\text{trans},6\text{trans}} = 8.2$ Hz, $^3J_{5\text{cis},6\text{cis}} = 8.6$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz, 300 K): $\delta = 25.50$ (10-C), 116.75 (5- C_{trans}), 118.53 (7- C_{trans}), 118.76 (7- C_{cis}), 119.75 (5- C_{cis}), 131.53 (6- C_{cis}), 131.85 (6- C_{trans}), 144.32 (4- C_{cis}), 145.00 (4- C_{trans}), 160.45 (2- C_{cis}), 162.61 (2- C_{trans}), 161.14 (8-C), 170.33 (9-C) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3321, 1765, 1727, 1680, 1594, 1533, 1412, 1208, 1176, 1069, 982$ cm^{-1} .

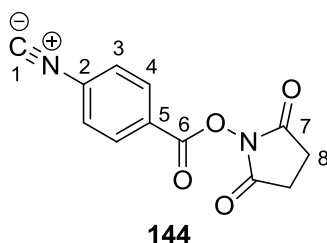
EI-MS m/z (%): 262 (0.01, $[\text{M}]^+$), 148 (100.0, $[\text{C}_8\text{H}_6\text{NO}_2]^+$).

APCI-HRMS m/z ($\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5$):	berechnet:	263.0663 $[\text{M}+\text{H}]^+$
	gefunden:	263.0664 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Smp: 200.5-204.5°C

EA ($\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5$)	berechnet:	C: 54.97	H: 3.83	N: 10.68
	gefunden:	C: 55.02	H: 3.80	N: 10.71

6.2.4 Synthese von *N*-Succinimidyl-4-Isonitrilbenzoat **144**



In Anlehnung an die Literatur^[171] werden unter Schlenkbedingungen 1.50 g (5.72 mmol, 1.00 Äq.) *N*-Succinimidyl 4-Formamidobenzoate **135** in 70 mL abs. THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend werden nacheinander 6.4 mL (46.17 mmol, 8.07 Äq.) dest. Et₃N sowie 1.4 mL (15.34 mmol, 2.68 Äq.) Phosphoroxychlorid hinzugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und die Lösung 3 h bei RT gerührt. Nach Ende der Reaktion wird der ausgefallene Feststoff abfiltriert, das Lösemittel entfernt und der Rückstand anschließend in DCM aufgenommen. Die Lösung wird mit dem gleichen Volumen NaHCO₃-Lsg. versetzt und solange gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **144** wird in Form eines rotbraunen Feststoffes erhalten. (SO-099)

Ausbeute: 98% (1.37 g, 5.59 mmol)

$R_F = 0.78$ (PE/EE = 1:2)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, 300 K): $\delta = 2.92$ (s, 8-H₄), 7.53 (d, 3-H₂), 8.19 (d, 4-H₂) ppm.

³J_{3,4} = 8.7 Hz.

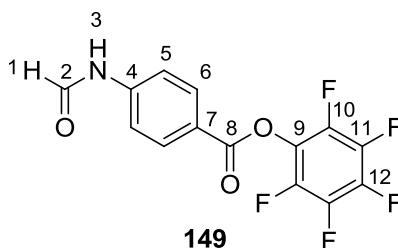
¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, 300 K): $\delta = 25.82$ (8-C), 126.20 (2-C), 127.10 (3-C), 132.06 (4-C), 132.26 (5-C), 160.65 (6-C), 168.97 (7-C), 169.04 (1-C) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2948, 2121, 1768, 1725, 1603, 1373, 1118, 1077$ cm⁻¹.

APCI-HRMS m/z (C ₁₂ H ₈ N ₂ O ₄):	berechnet:	245.0557 [M+H] ⁺
	gefunden:	245.0555 [M+H] ⁺

Smp: 192.5-196.5°C

6.2.5 Synthese von Pentafluorphenyl-4-Formamidobenzoat **149**



In Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[182] werden unter Schlenkbedingungen 1.00 g (6.06 mmol, 1.00 Äq.) 4-Formamidobenzoesäure **133**, 1.34 g (7.27 mmol, 1.10 Äq.) Pentafluorphenol **148** sowie 1.39 g (7.27 mmol, 1.20 Äq.) EDAC in 40 mL abs. THF gelöst und anschließend mit 2.5 mL (17.91 mmol, 2.96 Äq.) abs. Et₃N versetzt. Die gebildete Suspension wird solange gerührt, bis dünnschichtchromatographisch vollständiger Umsatz angezeigt wird. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in dest. Wasser und EE aufgenommen und die wässrige Phase noch dreimal mit Essigester extrahiert. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen dreimal mit einer 1 N HCl-Lösung und einmal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung sowie ges. NaCl-Lösung gewaschen. Es wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel erneut am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird in der Siedehitze in EE gelöst und nach Abkühlen der Lösung mit PE überschichtet. Der dabei ausfallende Feststoff wird abfiltriert und das Produkt **149** wird als farbloser Feststoff erhalten. Die NMR-Daten entsprechen denen der Literatur.^[182] (SO-JH-002)

Ausbeute: 73% (1.46 g, 4.41 mmol)

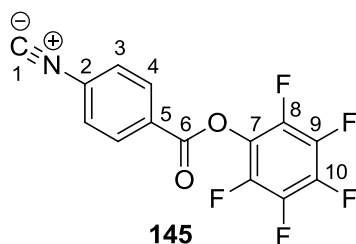
¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, 300 K): δ = 7.45 (d, 5-H_{trans}), 7.84 (d, 5-H_{cis}), 8.11 (d, 6-H_{trans}), 8.14 (d, 6-H_{cis}), 8.41 (d, 1-H_{cis}), 9.07 (s, 1-H_{trans}), 10.63 (d, 3-H_{trans}), 10.72 (s, 3-H_{cis}) ppm.

³J_{1trans,3trans} = 10.5 Hz, ³J_{5trans,6trans} = 8.2 Hz, ³J_{5cis,6cis} = 8.5 Hz.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, 300 K): δ = 116.69 (5-C_{trans}), 119.03 (5-C_{cis}), 119.96 (7-C_{trans}), 120.17 (7-C_{cis}), 131.90 (6-C_{cis}), 132.24 (6-C_{trans}), 144.32 (4-C_{cis}), 145.02 (4-C_{trans}), 160.41 (2-C_{cis}), 162.61 (2-C_{trans}), 161.14 (8-C), 181.58 (8-C) ppm.

¹⁹F-NMR (DMSO-d₆, 282 MHz, 300 K): δ = -153.65 (d, 10-F), -157.96 (t, 12-F), -162.60 (m, 11-F) ppm.

6.2.6 Synthese von Pentafluorophenyl-4-Isonitrilbenzoat **145**



In Anlehnung an die Literatur^[171] werden unter Schlenkbedingungen 1.50 g (4.53 mmol, 1.00 Äq.) Pentafluorophenyl-4-Formamidobenzoat **149** in 40 mL abs. DCM suspendiert und auf 0°C gekühlt. Anschließend werden nacheinander 5.0 mL (36.07 mmol, 7.96 Äq.) dest. Et₃N sowie 1.2 mL (12.83 mmol, 2.83 Äq.) Phosphoroxychlorid hinzugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und die Lösung 15 h bei RT gerührt. Nach Ende der Reaktion wird die Lösung mit dem gleichen Volumen NaHCO₃-Lsg. versetzt und solange gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Produkt mit DCM über eine Kieselgelfritte eluiert. Das Lösemittel wird erneut am Rotationsverdampfer entfernt, wonach **145** als grüner Feststoff erhalten wird. Die NMR-Daten entsprechen denen der Literatur.^[183] (SO-JH-019)

Ausbeute: Quantitativ (1.43 g, 4.57 mmol)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, 300 K): δ = 7.56 (d, 3-H₂), 8.26 (d, 4-H₂) ppm.

³J_{3,4} = 8.6 Hz.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, 300 K): δ = 127.14 (3-C), 127.89 (2-C), 131.53 (5-C), 132.18 (4-C), 137.18, 139.07, 140.41, 142.45 (Σ 7-C, 8-C, 9-C, 10-C), 161.26 (6-C), 168.99 (1-C) ppm.

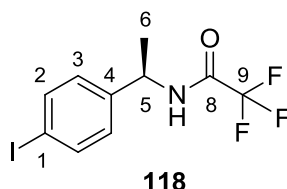
¹⁹F-NMR (CDCl₃, 282 MHz, 300 K): δ = -152.41 (d, 8-F), -157.13 (t, 10-F), -161.87 (dd, 9-F) ppm.

³J_{8,9} = 16.9 Hz, ³J_{9,10} = 21.7 Hz.

6.3 Synthese chiraler Monomere

6.3.1 Monomer (*R*)-*N*-(1-(4-Isoctanophenyl)ethyl)-2,2,2-Trifluoracetamid **116**

6.3.1.1 Synthese von (*R*)-*N*-(1-(4-Iodophenyl)ethyl)-2,2,2-Trifluoracetamid **118**



Die Synthese von **118** erfolgt analog der Literaturvorschrift.^[167] Hierzu werden 25 mL (193.93 mmol, 1.00 Äq.) (*R*)-1-Methylbenzylamin **119** in 46 mL abs. Dichlormethan gelöst und die Lösung auf 0°C gekühlt. Anschließend wird über einen Zeitraum von 15 min eine Lösung aus 48.88 g (232.71 mmol, 1.20 Äq.) Trifluoracetanhydrid in 19 mL abs. DCM hinzugegeben. Die Lösung wird auf RT gebracht und für eine Stunde gerührt. Anschließend wird die Lösung erneut auf 0°C gekühlt und nacheinander mit 25.60 g (100.84 mmol, 0.52 Äq.) Iod und 50.04 g (116.36 mmol, 0.60 Äq.) Bis(Trifluoroacetoxy)iodbenzol **120** (BTI) versetzt. Die entstandene violette Suspension wird 57 h lichtgeschützt gerührt. Die nun hellgelbe Suspension wird mit dem doppelten Volumen an Dichlormethan verdünnt und mit dem gleichen Volumen einer eiskalten 10%-igen Natriumhydrogensulfid-Lösung versetzt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase nochmals mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und die Lösung im Volumen reduziert. Das dabei ausfallende Produkt wird abfiltriert und mit Petrolether gewaschen. Dabei erneut ausfallender Feststoff wird ebenfalls abfiltriert und mit Petrolether gewaschen. Das Produkt **118** wird in Form farbloser Nadeln isoliert. Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[167] (SO-184, **SO-195**)

Ausbeute: 63% (41.60 g, 121.25 mmol, Lit.^[167] 46%)

$R_f = 0.66$ (PE/EE = 1:1)

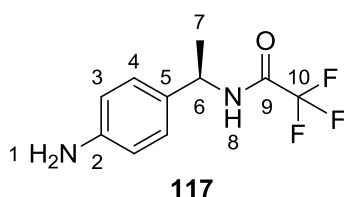
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, 300 K): $\delta = 1.57$ (d, 6-H₃), 5.08 („p“, 5-H), 6.41 (brs, 7-H), 7.07 (d, 3-H₂), 7.71 (d, 2-H₂) ppm.

³J_{2,3} = 8.5 Hz, ³J_{5,6} = 7.1 Hz.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, 300 K): δ = 21.13 (6-C), 49.52 (5-C), 93.81 (1-C), 115.82 (q) (9-C), 128.23 (3-C), 138.27 (2-C), 140.77 (4-C), 156.48 (q) (8-C) ppm.

¹⁹F-NMR (CDCl₃, 282 MHz, 300 K): δ = -75.88 (9-F) ppm.

6.3.1.2 Synthese von (*R*)-*N*-(1-(4-Aminophenyl)ethyl)-2,2,2-Trifluoracetamid **117**



In Abwandlung der Literatur^[168] werden 29.78 g (86.81 mmol, 1.00 Äq.) (*R*)-*N*-(1-(4-Iodophenyl)ethyl)-2,2,2-Trifluoracetamid **118**, 21.99 g (190.98 mmol, 2.20 Äq.) L-Prolin **5**, 18.19 g (95.49 mmol, 1.10 Äq.) Kupferiodid, 35.99 g (260.43 mmol, 3.00 Äq.) K₂CO₃ und 6.04 g (112.85 mmol, 1.30 Äq.) Ammoniumchlorid in einer Mischung aus 360 mL entgastem DMSO sowie 36 mL entgastem dest. Wasser suspendiert und für 24 h unter Argonatmosphäre bei RT gerührt. Die Lösungsmittel wurden zuvor durch 15-minütiges Einleiten von Argon entgast. Nach Ende der Reaktion wird die Mischung auf 360 mL dest. Wasser gegeben und die wässrige Phase anschließend mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gelbe, ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE/EE = 4:1 → PE/EE = 1.5:1) aufgereinigt, wobei das Produkt **117** in Form eines gelben Feststoffs erhalten wird. Die analytischen Daten entsprechen denen aus der Literatur.^[169] (SO-176, **SO-187**, SO-199)

Ausbeute: 44% (8.77 g, 37.78 mmol)

R_F = 0.46 (PE/EE = 1:2)

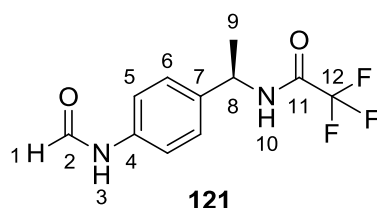
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, 300 K): δ = 1.54 (d, 6-H₃), 3.75 (brs, 1-H₂), 5.04 („p“, 6-H), 6.65 (brs, 8-H), 6.66 (d, 3-H₂), 7.11 (d, 4-H₂) ppm.

³J_{3,4} = 8.4 Hz.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, 300 K): δ = 20.78 (7-C), 49.50 (6-C), 115.40 (3-C), 115-88 (q) (10-C), 127.55 (4-C), 130.72 (5-C), 146.53 (2-C) 156.25 (q) (9-C) ppm.

¹⁹F-NMR (CDCl₃, 282 MHz, 300 K): δ = -75.93 (10-F) ppm.

6.3.1.3 Synthese von (*R*)-*N*-(1-(4-Formamidophenyl)ethyl)-2,2,2-Trifluoracetamid **121**



In Anlehnung an die Literatur^[170] werden in einem verschlossenen Schlenkkolben 8.77 g (37.78 mmol, 1.00 Äq.) (*R*)-*N*-(1-(4-Aminophenyl)ethyl)-2,2,2-Trifluoracetamid **117** in 33 mL (0.83 mol, 22.00 Äq.) konz. Ameisensäure (95%) gelöst und 17 h bei 60°C gerührt. Die braune Lösung wird anschließend auf dasselbe Volumen dest. Wasser gegeben und die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und die Lösung am Rotationsverdampfer eingengt. Das hellbraune Rohprodukt wird heiß in Ethanol gelöst und in der Kälte mit PE überschichtet. Der dabei ausfallende Feststoff wird abfiltriert. Der Vorgang wird mehrmals wiederholt, sodass **121** in Form eines beigen Feststoffs erhalten wird. (SO-179, **SO-189**, SO-203)

Ausbeute: 73% (7.17 g, 27.56 mmol)

$R_F = 0.14$ (PE/EE = 1:1)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, 300 K): δ = 3.28-3.31 (m, 9-H₃), 4.96 („p“, 8-H), 7.16 (d, 5-H_{trans}), 7.29 (d, 6-H₂), 7.54 (d, 5-H_{cis}), 8.25 (d, 1-H_{cis}), 8.75 (d, 1-H_{trans}), 9.79 (d, 10-H), 10.09 (d, 3-H_{trans}), 10.15 (s, 3-H_{cis}) ppm.

³J_{1trans,3trans} = 11.0 Hz, ³J_{5cis,6cis} = 8.6 Hz.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, 300 K): δ = 21.17 (9-C), 48.56 (8-C), 115.90 (q) (12-C), 117.59 (5-C_{trans}), 119.17 (5-C_{cis}), 126.55 (6-C_{cis}), 127.08 (6-C_{trans}), 137.21 (4-C_{cis}), 137.36 (4-C_{trans}), 137.84 (7-C_{cis}), 138.02 (7-C_{trans}), 155.35 (q) (11-C), 159.46 (2-C_{cis}), 162.45 (2-C_{trans}) ppm.

¹⁹F-NMR (DMSO-d₆, 470 MHz, 300 K): δ = -74.12 (12-F) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3320, 1698, 1673, 1529, 1414, 1180 cm⁻¹.

EI-MS *m/z* (%): 260 (32.5, [M]⁺), 245 (100.0, [C₁₀H₈F₃N₂O₂]⁺), 216 (10.0, [C₁₀H₉F₃NO]⁺), 136 (5.4, [C₉H₁₁N₂O]⁺).

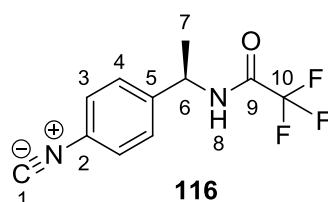
EI-HRMS <i>m/z</i> (C ₁₁ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₂):	berechnet:	260.0773 [M] ⁺
	gefunden:	260.0778 [M] ⁺

Smp: 146.0-147.5°C

ORD (c = 1.0, MeOH): $[\alpha]_{589}^{20} = +180.40$; $[\alpha]_{578}^{20} = +189.76$; $[\alpha]_{546}^{20} = +220.68$;
 $[\alpha]_{436}^{20} = +429.94$

EA (C ₁₁ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₂)	berechnet:	C: 50.77	H: 4.26	N: 10.77
	gefunden:	C: 50.93	H: 4.22	N: 10.65

6.3.1.4 Synthese von (*R*)-*N*-(1-(4-Isocyanophenyl)ethyl)-2,2,2-Trifluoracetamid **116**



In Anlehnung an die Literatur^[172] werden unter Schlenkbedingungen 3.98 g (15.29 mmol, 1.00 Äq.) (*R*)-*N*-(1-(4-Formamidophenyl)ethyl)-2,2,2-Trifluoracetamid **121** sowie 5.82 g (22.93 mmol, 1.50 Äq.) Iod in 47 mL absolutiertem Dichlormethan suspendiert. Anschließend werden 6.02 g (22.93 mmol, 1.50 Äq.) Triphenylphosphan zugegeben, wobei sich die Farbe von gelb zu violett ändert. Es werden daraufhin 6.4 mL (46.17 mmol, 3.02 Äq.) Et₃N zugespritzt, wobei sich eine braune Lösung bildet. Die Reaktionsmischung wird für 19 h bei Raumtemperatur gerührt, mit dem doppelten Volumen Dichlormethan verdünnt und die organische Phase mit gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wird anschließend noch dreimal mit DCM rückextrahiert und die vereinigten organischen Phasen anschließend mit dest. Wasser sowie ges. NaCl-Lsg. gewaschen.

Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das dunkelbraune Rohprodukt wird säulenchromatographisch ($\text{PE/EE} = 10:1 \rightarrow \text{PE/EE} = 9:1$) aufgereinigt, wobei das Produkt **116** in Form eines orangen, kristallinen Feststoffs erhalten wird. (SO-183, **SO-191**)

Ausbeute: 56% (2.08 g, 8.57 mmol)

$R_f = 0.21$ ($\text{PE/EE} = 5:1$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, 300 K): $\delta = 1.59$ (d, 7- H_3), 5.14 („p“, 6-H), 6.47 (brs, 8-H), 7.35 (d, 4- H_2), 7.39 (d, 3- H_2) ppm.

$^3J_{3,4} = 8.5$ Hz, $^3J_{6,7} = 7.1$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz, 300 K): $\delta = 21.30$ (7-C), 49.44 (6-C), 115.73 (q) (10-C), 126.44 (2-C), 127.13 (4-C), 127.40 (3-C), 142.68 (5-C), 156.58 (q) (9-C), 165.13 (1-C) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 282 MHz, 300 K): $\delta = -75.83$ (10-F) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3291, 2126, 1702, 1560, 1369, 1184$ cm^{-1} .

EI-MS m/z (%): 242 (100.0, $[\text{M}]^+$), 227 (94.2, $[\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_2\text{O}]^+$), 216 (11.6, $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{NO}]^+$), 173 (6.6, $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}]^+$), 104 (31.3, $[\text{C}_8\text{H}_8]^+$).

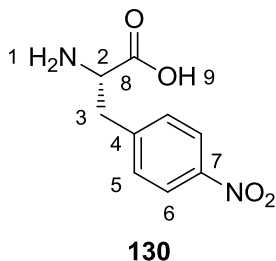
EI-HRMS m/z ($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$):	berechnet:	242.0667 $[\text{M}]^+$
	gefunden:	242.0654 $[\text{M}]^+$

Smp: 93.5-94.0°C

ORD ($c = 1.0$, CHCl_3): $[\alpha]_{589}^{20} = +148.65$; $[\alpha]_{578}^{20} = +153.74$; $[\alpha]_{546}^{20} = +177.97$;
 $[\alpha]_{436}^{20} = +110.07$

6.3.2 Monomer *N*-(4-Isonitrilobenzoyl)-L-((4-(3-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-thioureido)phenyl)alanin)decylester **126**

6.3.2.1 Synthese von L-4-Nitrophenylalanin **130**



Gemäß der Literatur^[175] werden 20 g (121.07 mmol, 1.00 Äq.) L-Phenylalanin **129** bei 0°C in 66.7 mL konz. Schwefelsäure gelöst. Zu der Lösung werden nun ebenfalls bei 0°C, 8.4 mL Salpetersäure (69%) langsam zugetropft und 2 h gerührt. Die Lösung wird auf 75 mL Eiswasser gegeben und langsam unter Eiskühlung mit Ammoniak-Lösung (32%) neutralisiert. Der am Neutralpunkt ausfallende Feststoff wird filtriert und im Vakuum getrocknet. Nach Umkristallisation aus ca. 200 mL dest. Wasser erhält man 4-Nitrophenylalanin **130** in Form beiger Nadeln. Die NMR-spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur. (SO-241, SO-251, SO-365)

Ausbeute: 47% (11.94 g, 56.78 mmol, Lit:^[175] 61%)

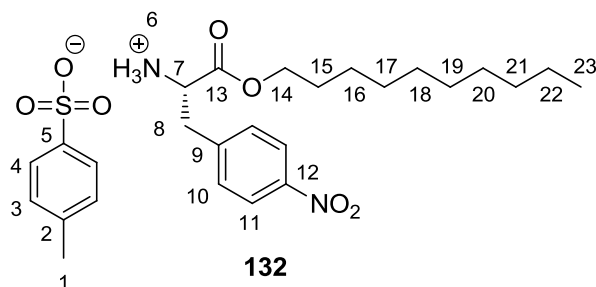
$R_F = 0.43$ (MEK/AcOH/H₂O = 1:2)

¹H-NMR (D₂O + 2 Tropfen NaOD, 500 MHz, 300 K): $\delta = 2.90$ (dd, 3-H_a), 3.03 (dd, 3-H_b), 3.50 (t, 2-H), 7.39 (d, 5-H₂), 8.10 (d, 6-H₂) ppm.

³J_{5,6} = 7.9 Hz, ²J_{3a,3b} = 13.1 Hz.

¹³C-NMR (D₂O + 2 Tropfen NaOD, 125 MHz, 300 K): $\delta = 40.85$ (3-C), 57.33 (2-C), 123.62 (6-C), 130.25 (5-C), 146.28 (4-C), 146.99 (7-C) ppm.

6.3.2.2 Synthese von L-(4-Nitrophenylalanin)decylesterammoniumtosylat **132**



Zunächst werden in einem Einhalskolben, mit aufgesetztem Wasserabscheider und Dimrothkühler 14.49 g (68.92 mmol, 1.00 Äq.) L-4-Nitrophenylalanin **130** in 380 mL Toluol suspendiert und 11.13 g (70.33 mmol, 1.02 Äq.) *n*-Decanol sowie 16.56 g (87.06 mmol, 1.26 Äq.) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat **131** hinzugegeben. Die Mischung wird 41 h zum Rückfluss erhitzt, bis kein weiteres Wasser mehr abgeschieden wird. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in einer Mischung aus 60 mL Petrolether und 370 mL Diethylether suspendiert und zum Rückfluss erhitzt, wobei das Produkt **132** in Form eines farblosen Feststoffs ausfällt. Dieses wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet. (SO-252)

Ausbeute: 77% (27.57 g, 52.75 mmol)

¹H-NMR (MeOD, 500 MHz, 300 K): δ = 0.90 (t, 23-H₃), 1.12-1.38 (m, Σ 16-H₂, 17-H₂, 18-H₂, 19-H₂, 20-H₂, 21-H₂, 22-H₂), 1.46-1.61 (m, 15-H₂), 2.37 (s, 1-H₃), 3.32 (s, 8-H_a), 3.34 (s, 8-H_b), 4.16 (t, 14-H₂), 4.41 (t, 7-H), 7.23 (d, 3-H₂), 7.53 (d, 10-H₂), 7.71 (d, 4-H₂), 8.21 (d, 11-H₂) ppm.

³J_{3,4} = 8.1 Hz, ³J_{10,11} = 8.8 Hz.

¹³C-NMR (MeOD, 125 MHz, 300 K): δ = 14.40 (23-C), 21.30 (1-C), 23.70, 26.86, 30.31, 30.38, 30.58, 30.65, 33.01 (Σ 16-C, 17-C, 18-C, 19-C, 20-C, 21-C, 22-C), 29.45 (15-C), 37.14 (8-C), 54.61 (7-C), 67.84 (14-C), 124.95 (11-C), 126.96 (4-C), 129.81 (3-C), 131.73 (10-C), 141.70 (2-C), 143.42 (9-C), 143.52 (5-C), 149.00 (12-C), 169.80 (13-C) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2921, 2852, 1737, 1601, 1520, 1344, 1125, 1036, 1012 cm⁻¹.

EI-MS *m/z* (%): 351 (0.47, [M-C₇H₇O₃S]⁺), 214 (46.8, [C₁₂H₂₄NO₂]⁺), 165 (100, [C₈H₉N₂O₂]⁺).

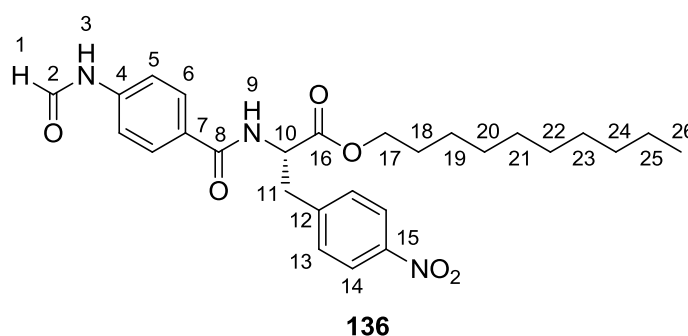
EI-HRMS m/z (Fragmention $C_{19}H_{31}N_2O_4$):	berechnet:	$351.2278 [M]^+$
	gefunden:	$351.2281 [M]^+$

Smp. = 76.5-77.5°C

ORD (c = 1.0, DMSO):	$[\alpha]_{589}^{20} = +17.47;$	$[\alpha]_{579}^{20} = +17.00;$	$[\alpha]_{546}^{20} = +21.95;$
	$[\alpha]_{436}^{20} = +45.26$	$[\alpha]_{405}^{20} = +60.42$	

EA ($C_{26}H_{38}N_2O_7S$)	berechnet:	C: 59.75	H: 7.33	N: 5.36
	gefunden:	C: 59.84	H: 7.31	N: 5.43

6.3.2.3 Synthese von *N*-(4-Formamidobenzoyl)-L-(4-Nitrophenylalanin)decylester **136**



Variante 1: Synthese über freie 4-Formamidbenzoesäure **133**:

Unter Schlenkbedingungen werden 3.00 g (18.18 mmol, 1.00 Äq.) 4-Formamidbenzoesäure **133**, 9.50 g (18.18 mmol, 1.00 Äq.) L-(4-Nitrophenylalanin)decylesterammoniumtosylat **132** sowie 3.83 g (20.00 mmol, 1.10 Äq.) EDAC in 86 mL abs. DCM vorgelegt und die Mischung 30 min bei RT gerührt. Zu der Suspension werden nun 7.6 mL (54.68 mmol, 3.01 Äq.) Triethylamin hinzugegeben, wobei der verbliebene Feststoff direkt in Lösung geht. Es wird 21 h bei RT gerührt. Anschließend wird der ausgefallene Feststoff abfiltriert und das Filtrat dreimal mit 1 N HCl extrahiert. Die organische Phase wird noch jeweils einmal mit ges. $NaHCO_3$ -Lsg. sowie ges. $NaCl$ -Lsg. gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das so erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EE = 1:1), wonach das saubere Produkt **136** in Form eines farblosen Feststoffs erhalten wird. (SO-295)

Ausbeute: 36% (3.26 g, 6.56 mmol)

Variante 2: Synthese über N-Succinimidyl-4-Formamidobenzoat 135:

In einer Mischung aus 20 mL DCM, 23 mL Ethanol und 13 mL dest. Wasser werden 1.00 g (3.82 mmol, 1.00 Äq.) N-Succinimidyl-4-Formamidobenzoat **135** sowie 2.39 g (4.58 mmol, 1.20 Äq.) L-(4-Nitrophenylalanin)decylesterammoniumtosylat **132** vorgelegt und mit 0.8 mL (5.77 mmol, 1.51 Äq.) Triethylamin versetzt. Die Reaktionslösung wird 64 h bei Raumtemperatur gerührt und nach Ende der Reaktion am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in EE aufgenommen und die organische Phase jeweils einmal mit ges. NH₄Cl-Lsg., dest. Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel anschließend abfiltriert und das Lösemittel erneut am Rotationsverdampfer entfernt. Als Rohprodukt werden 2.14 g in Form eines gelben Öls erhalten. Dieses wird säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EE = 1:1.5 → PE/EE = 1:1) wodurch das Produkt **136** als farbloser Feststoff isoliert werden kann. (SO-234)

Ausbeute: 48% (0.92 g, 1.85 mmol)

$R_f = 0.29$ (PE/EE = 1:2)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, 300 K): δ = 0.88 (t, 26-H₃), 1.15-1.37 (m, Σ 19-H₂, 20-H₂, 21-H₂, 22-H₂, 23-H₂, 24-H₂, 25-H₂), 1.58-1.69 (m, 18-H₂), 3.23-3.48 (m, Σ 11-H_a, 11-H_b), 4.06-4.24 (m, 17-H₂), 5.03 (q, 10-H), 6.69 (t, 9-H), 7.13 (d, 5-H_{cis}), 7.33 (d, 13-H₂), 7.52 (s, 3-H_{cis}), 7.63 (d, 5-H_{cis}), 7.72 (d, 6-H_{cis}), 7.75 (d, 6-H_{trans}), 7.99 (d, 3-H_{trans}), 8.14 (d, 14-H₂), 8.41 (d, 1-H_{cis}), 8.80 (d, 1-H_{trans}) ppm.

$^3J_{1trans,3trans} = 11.2$ Hz, $^3J_{5cis,6cis} = 8.6$ Hz, $^3J_{5trans,6trans} = 8.5$ Hz, $^3J_{13,14} = 8.6$ Hz.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, 300 K): δ = 14.23 (26-C), 22.81, 25.99, 29.32, 29.41, 29.62, 29.65, 32.01 (Σ 19-C, 20-C, 21-C, 22-C, 23-C, 24-C, 25-C), 28.64 (18-C), 38.12 (11-C), 53.57 (10-C), 66.46 (17-C), 117.87 (5-C_{trans}), 119.67 (5-C_{cis}), 123.83 (14-C), 128.36 (6-C_{cis}), 129.06 (6-C_{trans}), 129.60 (7-C_{cis}), 130.06 (7-C_{trans}), 130.43 (13-C), 140.30 (4-C_{trans}), 140.40 (4-C_{cis}), Σ 143.08,

143.99 (12-C), 147.37 (15-C), 159.03 (2-C_{cis}), 161.63 (2-C_{trans}), 166.19 (8-C), 171.38 (16-C) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3329, 2923, 2852, 1736, 1684, 1635, 1524, 1345, 1314 cm⁻¹.

EI-MS m/z (%): 497 (33, [M]⁺), 469 (5, [C₂₆H₃₅N₃O₅]⁺), 361 (79, [C₂₀H₂₉N₂O₄]⁺), 312 (44, [C₁₆H₁₄N₃O₄]⁺), 303 (100, [C₁₉H₂₉NO₂]⁺).

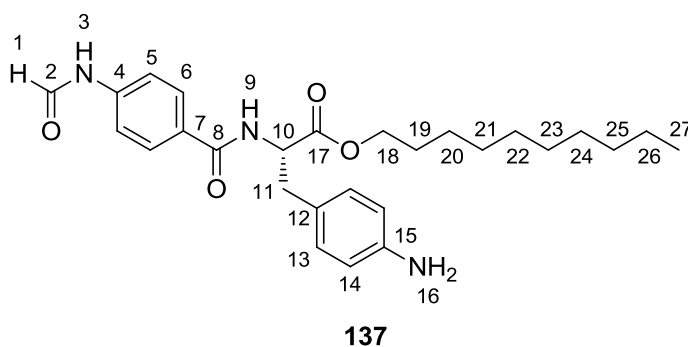
EI-HRMS m/z (C₂₇H₃₅N₃O₆): berechnet: 497.2520 [M]⁺
 gefunden: 497.2519 [M]⁺

Smp. = 135.5-137.5°C

ORD (c = 1.0, CHCl₃): $[\alpha]_{589}^{20} = +41.71$; $[\alpha]_{579}^{20} = +45.22$; $[\alpha]_{546}^{20} = +51.48$;
 $[\alpha]_{436}^{20} = +93.23$

EA (C₂₇H₃₅N₃O₆) berechnet: C: 65.17 H: 7.09 N: 8.44
 gefunden: C: 65.20 H: 7.11 N: 8.36

6.3.2.4 Synthese von *N*-(4-Formamidobenzoyl)-L-(4-Aminophenylalanin)decylester **137**



In einem Kolben mit aufgesetztem Y-Stück werden 3.53 g (7.09 mmol, 1.00 Äq.) *N*-(4-Formamidobenzoyl)-L-(4-Nitrophenylalanin)decylester **136** in einer Mischung aus 37 mL THF und 19 mL MeOH gelöst. Die Lösung wird evakuiert und mit Argon begast. Anschließend werden 0.61 g (0.58 mmol, 0.08 Äq.) Palladium an Aktivkohle (10%) zugegeben und die Atmosphäre durch aufsetzen eines Wasserstoff-Ballons getauscht.

Nach 17^h Rühren bei RT wird über Celite filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird auf diese Weise bereits mit sehr hoher Reinheit und mit quantitativer Ausbeute erhalten. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (PE/EE = 1:3 → PE/EE = 1:4) wird das Produkt **137** elementaranalysenrein, in Form eines farblosen Feststoffs erhalten. (**SO-272**)

Ausbeute: 84% (2.79^g, 5.96^{mmol})

$R_f = 0.23$ (PE/EE = 1:5)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, 300 K): δ = 0.88 (t, 27-H₃), 1.12-1.41 (m, Σ 20-H₂, 21-H₂, 22-H₂, 23-H₂, 24-H₂, 25-H₂, 26-H₂), 1.65 (p, 19-H₂), 3.04-3.21 (m, 11-H_a, 11-H_b), 3.66 (brs, 16-H₂), 4.08-4.21 (m, 18-H₂), 4.98 (dt, 10-H), 6.57 (d, 9-H), 6.59 (d, 14-H₂), 6.90 (d, 13-H₂), 7.07 (d, 5-H_{trans}), 7.55 (d, 5-H_{cis}), 7.66 (d, 6-H_{cis}), 7.71 (d, 6-H_{trans}), 7.87 (s, 3-H_{cis}), 8.14 (3-H_{trans}), 8.35 (1-H_{cis}), 8.77 (1-H_{trans}) ppm.

$^3J_{1trans,3trans} = 11.3$ Hz, $^3J_{5cis,6cis} = 8.6$ Hz, $^3J_{5trans,6trans} = 8.5$ Hz, $^3J_{13,14} = 8.2$ Hz.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, 300 K): δ = 14.24 (27-C), 22.81, 26.03, 29.36, 29.44, 29.64, 29.67, 32.02 (Σ 20-C, 21-C, 22-C, 23-C, 24-C, 25-C, 26-C), 28.67 (19-C), 37.27 (11-C), 53.86 (10-C), 65.99 (18-C), 115.48 (14-C), 117.79 (5-C_{trans}), 119.54 (5-C_{cis}), 125.63 (12-C), 128.30 (6-C_{cis}), 129.03 (6-C_{trans}), 129.97 (7-C_{cis}), 130.38 (13-C), 130.57 (7-C_{trans}), 140.02 (4-C_{trans}), 140.24 (4-C_{cis}), 145.59 (15-C), 159.20 (2-C_{cis}), 161.78 (2-C_{trans}), 165.87 (8-C_{trans}), 166.23 (8-C_{cis}), 172.13 (17-C) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3401, 3331, 2920, 2852, 1733, 1688, 1637, 1513, 1315, 1200$ cm⁻¹.

EI-MS m/z (%): 467 (0.6, [M]⁺), 303 (79, [C₁₉H₂₉NO₂]⁺), 163 (10.6, [C₈H₇N₂O₂]⁺), 120 (18.8, [C₈H₁₀N]⁺), 106 (100, [C₇H₈N]⁺).

EI-HRMS m/z (C ₂₇ H ₃₇ N ₃ O ₄):	berechnet:	467.2779 [M] ⁺
	gefunden:	467.2775 [M] ⁺

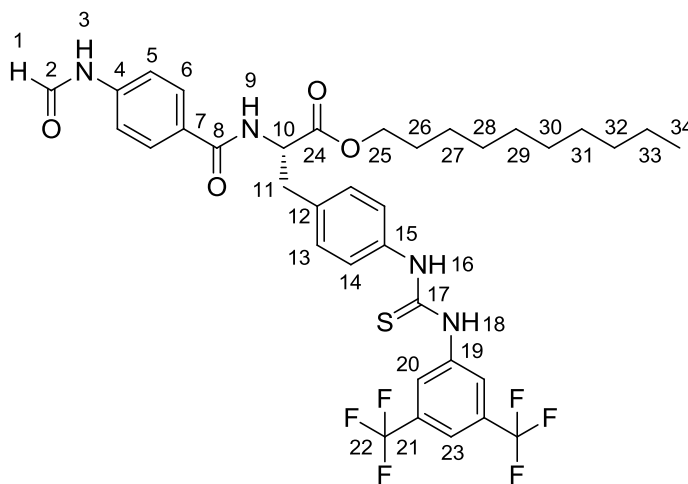
Smp. = 114.5-115°C

ORD (c = 1.0, CHCl ₃):	$[\alpha]_{589}^{20} = +78.34;$	$[\alpha]_{579}^{20} = +82.40;$	$[\alpha]_{546}^{20} = +96.00;$
	$[\alpha]_{436}^{20} = +187.77$	$[\alpha]_{365}^{20} = +349.32$	

EA (C₂₇H₃₇N₃O₄)

berechnet:	C: 69.35	H: 7.98	N: 8.99
gefunden:	C: 69.38	H: 7.85	N: 8.77

6.3.2.5 Synthese von *N*-(4-Formamidobenzoyl)-L-(4-(3-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-thioureido)phenylalanin)decylester **138**



138

In einem Rundkolben werden 2.70 g (5.77 mmol, 1.00 Äq.) *N*-(4-Formamidobenzoyl)-L-(4-Aminophenylalanin)decylester **137** in 77 mL DCM gelöst. Anschließend werden 1.72 g (1.16 mL, 6.35 mmol, 1.10 Äq.) 3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl-Isothiocyanat **122** zugespritzt und die Lösung vier Tage bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingeeengt und der schaumartige Rückstand mittels Säulenchromatographie (PE/EE = 1:1) aufgereinigt. Das Produkt **138** wird in Form eines beigen Schaums erhalten. (SO-237, **SO-297**)

Ausbeute: 84% (3.56 g, 4.82 mmol)

$R_F = 0.48$ (PE/EE = 1:5)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, 300 K): δ = 0.83 (t, 34-H₃), 1.07-1.29 (m, Σ 27-H₂, 28-H₂, 29-H₂, 30-H₂, 31-H₂, 32-H₂, 33-H₂), 1.44-1.58 (m, 26-H₂), 3.05-3.18 (m, 11-H_a, 11-H_b), 3.99-4.08 (m, 25-H₂), 4.57-4.67 (m, 10-H), 7.27 (d, 5-H_{trans}), 7.30 (d, 13-H₂), 7.38 (d, 14-H₂), 7.65 (d, 5-H_{cis}), 7.76 (s, 23-H), 7.78-7.84 (m, 6-H₂), 8.25 (s, 20-H₂), 8.32 (d, 1-H_{cis}), 8.72 (m, 9-H), 8.92 (d, 1-H_{trans}), 10.15 (s, 18-H), 10.18 (s, 16-H), 10.33 (d, 3-H_{trans}), 10.39 (d, 3-H_{cis}) ppm.

³J_{1trans,3trans} = 10.8 Hz, ³J_{5cis,6cis} = 8.7 Hz, ³J_{13,14} = 8.4 Hz.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, 300 K): δ = 13.86 (34-C), 22.03, 25.26, 28.60, 28.66, 28.88, 28.91, 31.24 (Σ 27-C, 28-C, 29-C, 30-C, 31-C, 32-C, 33-C), 28.04 (26-C), 35.75 (11-C), 54.38 (10-C), 64.46 (25-C), 116.24 (5-C_{trans}), 116.65 (23-C), 118.30 (5-C_{cis}), 123.18 (q) (22-C), 123.28 (20-C), 123.70 (14-C), 128.39 (6-C_{cis}), 128.45 (7-C_{trans}), 128.57 (7-C_{cis}), 128.87 (6-C_{trans}), 129.94 (q) (21-C), 134.64 (12-C), 137.06 (15-C), 140.96 (4-C_{cis}), 141.34 (4-C_{trans}), 141.86 (19-C), 159.87 (2-C_{cis}), 162.45 (2-C_{trans}), 165.81 (8-C_{trans}), 165.88 (8-C_{cis}), 171.72 (24-C), 179.60 (17-C) ppm.

¹⁹F-NMR (DMSO-d₆, 470 MHz, 300 K): δ = -61.56 (22-F) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3277, 2928, 2856, 1610, 1523, 1383, 1278, 1178, 1135 cm⁻¹.

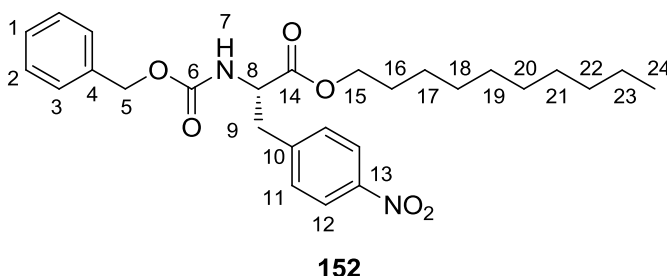
ESI-HRMS *m/z* (C₃₆H₄₀F₆N₄O₄S): berechnet: 739.2747 [M+H]⁺
 gefunden: 739.2755 [M+H]⁺

Smp. = 88-92°C

ORD (c = 1.0, CHCl₃): $[\alpha]_{589}^{20}$ = -2.57; $[\alpha]_{579}^{20}$ = -2.01; $[\alpha]_{546}^{20}$ = -3.94;
 $[\alpha]_{436}^{20}$ = -15.28

EA (C₃₆H₄₀F₆N₄O₄S) berechnet: C: 58.53 H: 5.46 N: 7.58
 gefunden: C: 58.37 H: 5.52 N: 7.43

6.3.2.6 Synthese von *N*-(Benzyloxy)carbonyl-L-(4-Nitrophenylalanin)decylester **152**



Zunächst wird eine entsprechende Menge des L-(4-Nitrophenylalanin)decylester-ammoniumtosylat-Salzes **132** in einer 1:1-Mischung aus gesättigter NaHCO₃-Lösung und DCM gelöst (55 M) und das 2-Phasen-Gemisch solange bei RT gerührt, bis keine Gasentwicklung

mehr zu beobachten ist, um so das freie Amin zu erhalten. Nach Ende der Gasentwicklung werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt.

Nun werden 1.97 g (5.63 mmol, 1.00 Äq.) des freien Amins **150** sowie 2.25 g (9.02 mmol, 1.60 Äq.) *N*-(Benzyloxycarbonyloxy)succinimid **151** in 12 mL DCM gelöst und mit 1.1 mL (6.36 mmol, 1.13 Äq.) Diisopropylethylamin versetzt. Es wird 21 h bei RT gerührt und das Lösemittel nach Ende der Reaktion im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE/EE = 6:1 \rightarrow PE/EE = 4:1) gereinigt, wodurch das Produkt **152** in Form eines gelben Öls isoliert wird, welches bei RT wachsartig wird. (SO-244, **SO-443**)

Ausbeute: 92% (2.52 g, 5.21 mmol)

$R_F = 0.15$ (PE/EE = 4:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, 300 K): $\delta = 0.88$ (t, 24- H_3), 1.16-1.37 (m, Σ 17- H_2 , 18- H_2 , 19- H_2 , 20- H_2 , 21- H_2 , 22- H_2 , 23- H_2), 1.51-1.65 (m, 16- H_2), 3.14 (dd, 9- H_a), 3.28 (dd, 9- H_b), 4.02-4.18 (m, 15- H_2), 4.68 („q“, 8-H), 5.01-5.15 (m, 5- H_2), 5.35 (d, 7-H), 7.27 (d, 11- H_2), 7.29-7.42 (m, Σ 2- H_2 , 3- H_2), 8.10 (d, 12- H_2) ppm.

$^3J_{11,12} = 8.5$ Hz, $^2J_{9a,9b} = 13.6$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz, 300 K): $\delta = 14.20$ (24-C), 22.77, 25.92, 29.28, 29.38, 29.57, 29.62, 31.90 (Σ 17-C, 18-C, 19-C, 20-C, 21-C, 22-C, 23-C), 28.58 (16-C), 38.43 (9-C), 54.66 (8-C), 66.22 (15-C), 67.23 (5-C), 123.74 (12-C), 128.27, 128.66 (Σ 2-C, 3-C), 128.46 (1-C), 130.34 (11-C), 136.20 (5-C), 143.89 (11-C), 147.26 (13-C), 155.60 (6-C), 171.01 (14-C) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3342, 2927, 2855, 1720, 1605, 1523, 1346, 1213, 1057$ cm^{-1} .

EI-MS m/z (%): 484 (0.6, $[\text{M}]^+$), 348 (2.4, $[\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NO}_4]^+$), 304 (25.3, $[\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NO}_2]^+$), 91 (100, $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$).

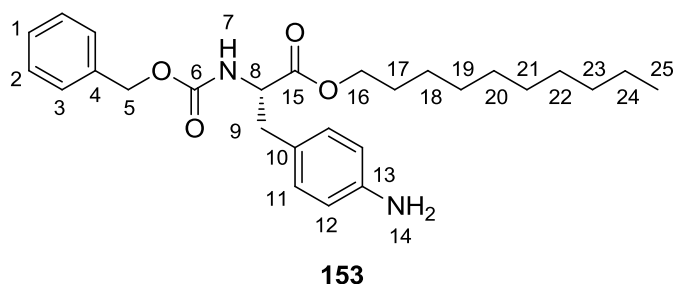
EI-HRMS m/z ($\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$):	berechnet:	484.2568 $[\text{M}]^+$
	gefunden:	484.2579 $[\text{M}]^+$

Smp. = 40-41°C

ORD (c = 1.0, CHCl₃): $[\alpha]_{589}^{20} = + 32.24$; $[\alpha]_{579}^{20} = + 30.26$; $[\alpha]_{546}^{20} = + 35.46$;
 $[\alpha]_{436}^{20} = + 71.86$ $[\alpha]_{405}^{20} = + 90.67$

EA (C₂₇H₃₆N₂O₆) berechnet: C: 66.92 H: 7.49 N: 5.78
 gefunden: C: 66.80 H: 7.50 N: 5.64

6.3.2.7 Synthese von *N*-(Benzyloxy)carbonyl-L-(4-Aminophenylalanin)decylester **153**



In Anlehnung an die Literatur^[220] werden 2.03 g (4.19 mmol, 1.00 Äq.) *N*-(Benzyloxy)carbonyl-L-(4-Nitrophenylalanin) **152** in 12 mL einer Ethanol/Wasser-Mischung (v/v 5:1) gelöst und mit 0.8 mL ges. NH₄Cl-Lösung versetzt. Die Lösung wird mit 600 mg (10.74 mmol, 2.56 Äq.) Eisenstaub versetzt und 17 h bei 75°C erhitzt. Anschließend wird die nun rotbraune Suspension auf RT abgekühlt und mit weiteren 469.23 g (8.39 mmol, 2.00 Äq.) Eisenstaub sowie 0.7 mL ges. NH₄Cl-Lösung versetzt. Es wird nochmals 12 h auf 75°C erhitzt. Es wird erneut abgekühlt, über Celite filtriert und das Lösemittel anschließend im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/EE = 3:1) gereinigt. Das Produkt **153** wird als gelbes Öl isoliert, welches nach mehrtägigem Stehen auskristallisiert. (SO-245, SO-445)

Ausbeute: 66% (1.25 g, 2.76 mmol)

$R_f = 0.42$ (PE/EE = 1:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, 300 K): δ = 0.89 (t, 25-H₃), 1.20-1.40 (m, Σ 18-H₂, 19-H₂, 20-H₂, 21-H₂, 22-H₂, 23-H₂, 24-H₂), 1.54-1.67 (m, 17-H₂), 2.89-3.09 (m, 9-H₂), 3.60 (brs, 14-H₂), 4.00-4.17 (m, 16-H₂), 4.58 (dt, 8-H), 5.04-5.15 (m, 5-H₂), 5.22 (d, 7-H), 6.59 (d, 12-H₂), 6.89 (d, 11-H₂), 7.27-7.41 (m, Σ 1-H, 2-H₂, 3-H₂) ppm.

³J_{11,12} = 8.4 Hz, ³J_{7,8} = 8.0 Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz, 300 K): $\delta = 14.22$ (25-C), 22.79, 25.97, 29.33, 29.42, 29.61, 29.66, 32.00 (Σ 18-C, 19-C, 20-C, 21-C, 22-C, 23-C, 24-C), 28.61 (17-C), 37.58 (9-C), 55.14 (8-C), 65.69 (16-C), 66.98 (5-C), 115.51 (12-C), 125.70 (10-C), 128.17, 218.22, 128.60 (Σ 1-C, 2-C, 3-C), 130.29 (11-C), 136.51 (4-C), 145.26 (13-C), 155.77 (6-C), 171.89 (15-C) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3382, 2917, 2850, 1740, 1695, 1519, 1349, 1256, 1211, 1177, 1048 \text{ cm}^{-1}$.

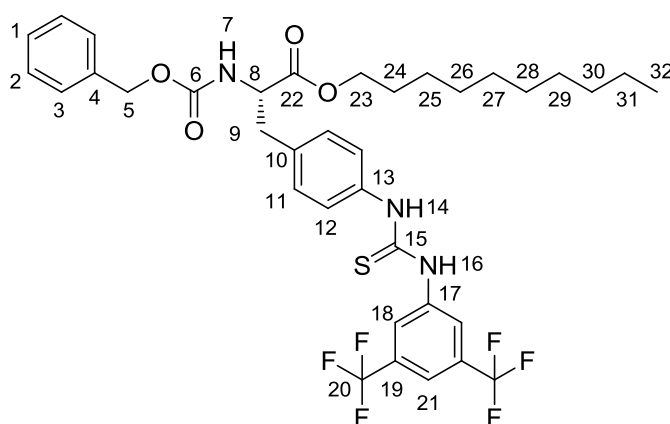
ESI-HRMS m/z ($\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$):
 berechnet: 455.2904 $[\text{M}+\text{H}]^+$
 gefunden: 455.2908 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Smp. = 76.5-79.0 °C

ORD ($c = 1.0$, CHCl_3): $[\alpha]_{589}^{20} = + 31.47$; $[\alpha]_{579}^{20} = + 29.30$; $[\alpha]_{546}^{20} = + 34.25$;
 $[\alpha]_{436}^{20} = + 71.11$ $[\alpha]_{405}^{20} = + 88.76$

EA ($\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$)
 berechnet: C: 71.33 H: 8.43 N: 6.16
 gefunden: C: 71.06 H: 8.43 N: 6.02

6.3.2.8 Synthese von *N*-(Benzyloxy)carbonyl-L-(4-(3-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-thioureido)phenylalanin)decylester **154**



154

In einem Rundkolben werden 1.59 g (3.51 mmol, 1.00 Äq.) *N*-(Benzyloxy)carbonyl-L-(4-Aminophenylalanin)decylester **153** in 47 mL DCM gelöst und mit 1.14 g (4.21 mmol, 1.20 Äq.) 3,5-Bis(trifluoromethyl)-phenyl-Isothiocyanat **122** versetzt.

Die Reaktionslösung wird 63 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/EE = 5:1 → 2:1) aufgereinigt. Das Produkt **154** wird in Form eines gelben Öls isoliert. (SO-246)

Ausbeute: 82% (2.08 g, 2.87 mmol)

$R_f = 0.62$ (PE/EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, 300 K): $\delta = 0.88$ (t, 32- H_3), 1.17-1.39 (m, Σ 25- H_2 , 26- H_2 , 27- H_2 , 28- H_2 , 29- H_2 , 30- H_2 , 31- H_2), 1.64 („p“, 24- H_2), 3.02 (dd, 9- H_a), 3.22 (dd, 9- H_b), 3.99-4.24 (m, 23- H_2), 4.61 („q“, 8-H), 4.93-5.08 (m, 5- H_2), 5.41 (d, 7-H), 7.14-7.38 (m, Σ 1-H, 2- H_2 , 3- H_2 , 11- H_2 , 12- H_2), 7.65 (s, 21-H), 7.81 (s, 16-H), 7.98 (s, 18- H_2), 8.38 (s, 14-H) ppm.

$^3J_{8,9} = 13.9$ Hz, $^2J_{9a,9b} = 13.9$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz, 300 K): $\delta = 14.20$ (32-C), 22.78, 25.95, 29.31, 29.40, 29.61, 29.63, 31.99 (Σ 25-C, 26-C, 27-C, 28-C, 29-C, 30-C, 31-C), 28.63 (24-C), 38.37 (9-C), 55.06 (8-C), 66.21 (23-C), 67.12 (5-C), 119.31 (21-C), 123.08 (q) (20-C), 124.58 (18-C), 125.84 (12-C), 128.03 (3-C), 128.42 (1-C), 128.66 (2-C), 131.47 (11-C), 132.04 (19-C), 134.73 (13-C), 136.14 (4-C), 136.64 (10-C), 139.90 (17-C), 155.76 (6-C), 171.42 (22-C), 180.02 (15-C) ppm.

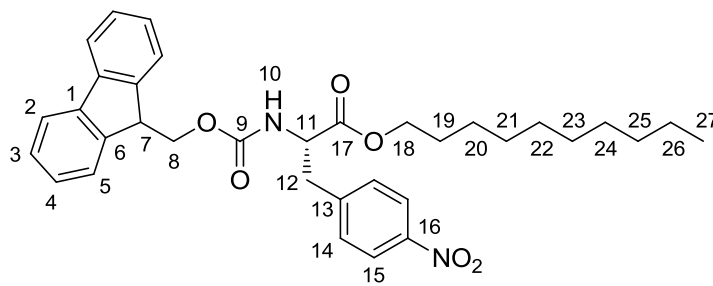
$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 470 MHz, 300 K): $\delta = -62.93$ (20-F) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3297, 2928, 2856, 1718, 1522, 1472, 1382, 1278, 1178, 1136, 1059$ cm^{-1} .

ESI-HRMS m/z ($\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$):	berechnet:	726.2795 $[\text{M}+\text{H}]^+$
	gefunden:	726.2801 $[\text{M}+\text{H}]^+$

ORD ($c = 1.0$, CHCl_3):	$[\alpha]_{589}^{20} = + 11.57;$	$[\alpha]_{579}^{20} = + 8.43;$	$[\alpha]_{546}^{20} = + 10.10;$
	$[\alpha]_{436}^{20} = + 25.64$	$[\alpha]_{405}^{20} = + 31.92$	

6.3.2.9 Synthese von *N*-(9-Fluorenylmethoxy)carbonyl-L-(4-Nitrophenylalanin)decylester **157**



157

In Anlehnung an die Literatur^[185] werden zunächst 6.61 g (47.82 mmol, 2.50 Äq.) K_2CO_3 in 100 mL einer dest. Wasser/Dioxan-Mischung (v/v 1:1.5) gelöst. Zu der Lösung werden nun 10.00 g (19.13 mmol, 1.00 Äq.) L-(4-Nitrophenylalanin)decylesterammoniumtosylat **132** gegeben. Nach Abkühlen auf 0°C werden 5.20 g (20.09 mmol, 1.05 Äq.) 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-Chlorid **156** hinzugefügt und die Suspension fünf Tage bei RT gerührt. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in dest. Wasser und DCM aufgenommen. Die wässrige Phase wird noch dreimal mit DCM gewaschen und die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösemittel erneut entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/EE = 5:1) gereinigt, wodurch das Produkt **157** in Form eines hellgelben, glasartigen Feststoffs erhalten wird. (SO-253, **SO-255**)

Ausbeute: 82% (9.00 g, 15.72 mmol)

$R_f = 0.47$ (PE/EE = 3:1)

1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, 300 K): $\delta = 0.82$ (t, 27- H_3), 1.07-1.27 (m, Σ 20- H_2 , 21- H_2 , 22- H_2 , 23- H_2 , 24- H_2 , 25- H_2 , 26- H_2), 1.39-1.52 (m, 19- H_2), 3.07 (dd, 12- H_a), 3.20 (dd, 12- H_b), 4.02 (t, 18- H_2), 4.13-4.19 (m, 7-H), 4.19-4.30 (m, 8- H_2), 4.31-4.39 (m, 11-H), 7.24-7.33 (m, 4- H_2), 7.36-7.43 (t, 3- H_2), 7.54 (d, 14- H_2), 7.62 (m, 5- H_2), 7.87 (d, 2- H_2), 7.91 (d, 10-H), 8.14 (d, 15- H_2) ppm.

$^3J_{2,3} = 7.5$ Hz, $^3J_{10,11} = 8.3$ Hz, $^2J_{12a,12b} = 13.6$ Hz, $^3J_{14,15} = 8.6$ Hz.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz, 300 K): $\delta = 13.86$ (27-C), 22.03, 25.22, 28.59, 28.62, 28.87, 28.88, 31.22 (Σ 20-C, 21-C, 22-C, 23-C, 24-C, 25-C, 26-C), 28.01 (19-C), 36.10 (12-C), 46.54

(7-C), 54.84 (11-C), 64.67 (18-C), 65.66 (8-C), 120.04 (2-C), 123.20 (15-C), 125.03, 125.07 (Σ 5-C), 126.91 (4-C), 127.55 (3-C), 130.20 (14-C), 140.68 (1-C), 143.59, 143.66 (Σ 6-C), 145.82 (13-C), 146.30 (16-C), 155.83 (9-C), 171.34 (17-C) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3318, 2924, 2853, 1736, 1696, 1522, 1346, 1263, 1048 cm^{-1} .

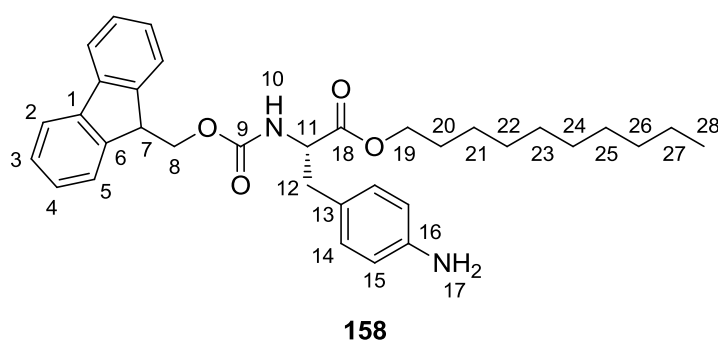
ESI-HRMS m/z ($\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6$):
 berechnet: 573.2965 $[\text{M}+\text{H}]^+$
 gefunden: 573.2959 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Smp. = 96-98°C

ORD (c = 1.0, CHCl_3): $[\alpha]_{589}^{20} = +14.80$; $[\alpha]_{579}^{20} = +12.21$; $[\alpha]_{546}^{20} = +14.90$;
 $[\alpha]_{436}^{20} = +34.28$

EA ($\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6$)
 berechnet: C: 71.31 H: 7.04 N: 4.89
 gefunden: C: 71.34 H: 7.07 N: 4.72

6.3.2.10 Synthese von *N*-(9-Fluorenylmethoxy)carbonyl-L-(4-Aminophenylalanin)decylester **158**



In Anlehnung an ein Patent^[186] werden 7.72 g (13.47 mmol, 1.00 Äq.) *N*-(9-Fluorenylmethoxy)carbonyl-L-(4-Nitrophenylalanin)decylester **157** in 80 mL THF gelöst und mit 4 mL 4 N HCl versetzt. Die Mischung wird evakuiert und mit Argon geflutet. Im Argon-Gegenstrom werden nun 573.53 mg (0.54 mmol, 0.04 Äq.) Palladium an Aktivkohle (10%) hinzugegeben. Der Kolben wird erneut evakuiert und die Atmosphäre mit Hilfe eines Ballons gegen Wasserstoff getauscht. Die Mischung wird solange bei RT gerührt, bis das

Dünnschichtchromatogramm vollständigen Umsatz zeigt. Überschüssiges Palladium wird über Celite abfiltriert und das Lösemittel anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in DCM aufgenommen und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung neutral gewaschen. Die wässrige Phase wird noch dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösemittel erneut am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE = 4:1 → PE/EE 3:1), wodurch das Produkt **158** rein, in Form eines gelben Öls erhalten wird, welches nach längerer Zeit kristallisiert. (**SO-258**, SO-444)

Ausbeute: 74% (5.43 g, 10.01 mmol)

$R_F = 0.05$ (PE/EE = 3:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, 300 K): $\delta = 0.89$ (t, 28-H₃), 1.16-1.39 (m, Σ 21-H₂, 22-H₂, 23-H₂, 24-H₂, 25-H₂, 26-H₂, 27-H₂), 1.56-1.68 (m, 20-H₂), 3.02 („t“, 12-H₂), 3.61 (brs, 17-H₂), 4.04-4.16 (m, 19-H₂), 4.22 (t, 7-H), 4.30-4.45 (m, 8-H₂), 4.60 (dt, 11-H), 5.24 (d, 10-H), 6.60 (d, 15-H₂), 6.90 (14-H₂), 7.29-7.34 (m, 4-H₂), 7.40 (t, 3-H₂), 7.58 (t, 5-H₂), 7.77 (d, 2-H₂) ppm.
 $^3J_{2,3} = 7.6$ Hz, $^3J_{10,11} = 8.2$ Hz, $^3J_{11,12} = 5.9$ Hz, $^3J_{14,15} = 8.1$ Hz.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, 300 K): $\delta = 14.23$ (28-C), 22.80, 25.99, 29.35, 29.43, 29.63, 29.67, 32.01 (Σ 21-C, 22-C, 23-C, 24-C, 25-C, 26-C, 27-C), 28.65 (20-C), 37.63 (12-C), 47.35 (7-C), 55.12 (11-C), 65.75 (19-C), 67.09 (8-C), 115.40 (15-C), 120.08 (2-C), 125.24, 125.29 (Σ 5-C), 125.57 (13-C), 127.17 (4-C), 127.80 (3-C), 130.33 (14-C), 141.43 (1-C), 143.96, 144.06 (Σ 6-C), 145.54 (16-C), 155.71 (9-C), 171.90 (18-C) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3362, 2925, 2848, 1737, 1690, 1538, 1517, 1254, 1210, 1049$ cm⁻¹.

EI-MS m/z (%): 484 (0.6, [M]⁺), 303 (1.9, [C₁₉H₂₉NO₂]⁺), 165 (19.5, [C₁₃H₉]⁺), 106 (100, [C₇H₈N]⁺).

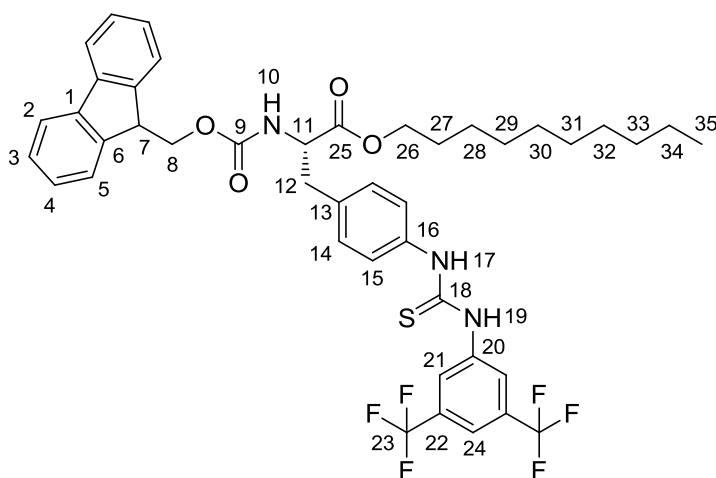
EI-HRMS m/z (C₃₄H₄₂N₂O₄): berechnet: 542.3139 [M]⁺
 gefunden: 542.3140 [M]⁺

Smp. = 77-78.5°C

ORD (c = 1.0, CHCl₃): $[\alpha]_{589}^{20} = + 16.98$; $[\alpha]_{579}^{20} = + 14.36$; $[\alpha]_{546}^{20} = + 16.78$;
 $[\alpha]_{436}^{20} = + 35.38$ $[\alpha]_{405}^{20} = + 42.40$

EA (C₃₄H₄₂N₂O₄) berechnet: C: 75.25 H: 7.80 N: 5.16
 gefunden: C: 75.49 H: 7.88 N: 5.10

6.3.2.11 Synthese von *N*-(9-Fluorenylmethoxy)carbonyl-L-(4-(3-(3,5-Bis(trifluoromethyl)-phenyl)thioureido)phenyl)alanin)decylester **161**



161

Zunächst werden 4.95 g (9.12 mmol, 1.00 Äq.) *N*-(9-Fluorenylmethoxy)carbonyl-L-(4-Aminophenylalanin)decylester **158** in 127 mL Dichlormethan gelöst und mit 2.97 g (10.94 mmol, 1.20 Äq.) 3,5-Bis(trifluoromethyl)-phenyl-Isothiocyanat **122** versetzt. Die Lösung wird solange bei RT gerührt, bis dünnschichtchromatographisch vollständiger Reaktionsumsatz bestätigt wird. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE/EE = 5:1) gereinigt. Das Produkt **161** wird als farbloser Schaum isoliert. (SO-257, **SO-261**, SO-447)

Ausbeute: 83% (6.18 g, 7.59 mmol)

$R_f = 0.60$ (PE/EE = 1:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, 300 K): δ = 0.88 (t, 35-H₃), 1.18-1.40 (m, Σ 28-H₂, 29-H₂, 30-H₂, 31-H₂, 32-H₂, 33-H₂, 34-H₂), 1.55-1.71 (m, 27-H₂), 3.03 (dd, 12-H_a), 3.21 (dd, 12-H_b), 4.03-4.21 (m, Σ 7-H, 26-H₂), 4.26-4.42 (m, 8-H₂), (4.63 („q“, 11-H), 5.39 (d, 10-H), 7.20 (brs, Σ 14-H₂, 15-H₂), 7.25-7.32 (m, 4-H₂), 7.38 (t, 3-H₂), 7.51 (t, 5-H₂), 7.65 (s, 24-H), 7.74 (d, 2-H₂), 7.75 (s, 19-H), 7.97 (s, 21-H₂), 8.32 (s, 17-H) ppm.

³J_{2,3} = 7.5 Hz, ²J_{12a,12b} = 13.8 Hz, ³J_{11,12a} = 6.5 Hz.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, 300 K): δ = 14.20 (35-C), 22.78, 25.96, 29.31, 29.40, 29.62, 29.64, 31.99 (Σ 28-C, 29-C, 30-C, 31-C, 32-C, 33-C, 34-C), 28.64 (27-C), 38.29 (12-C), 47.24 (7-C), 54.96 (11-C), 66.21 (26-C), 67.01 (8-C), 119.45 (24-C), 120.18 (2-C), 123.05 (q) (23-C), 124.63 (21-C), 124.96 (5-C), 125.97 (15-C), 127.16 (4-C), 127.92 (3-C), 131.54 (14-C), 132.07 (q) (22-C), 134.69 (16-C), 136.67 (13-C), 139.81 (20-C), 141.42, 141.47 (1-C), 143.61, 143.80 (6-C), 155.70 (9-C), 171.36 (25-C), 180.05 (18-C) ppm.

¹⁹F-NMR (CDCl₃, 470 MHz, 300 K): δ = -61.91 (23-F) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3313, 2928, 2856, 1719, 1528, 1278, 1178, 1135 cm⁻¹.

ESI-HRMS <i>m/z</i> (C ₄₃ H ₄₅ F ₆ N ₃ O ₄ S):	berechnet:	814.3108 [M+H] ⁺
	gefunden:	814.3113 [M+H] ⁺

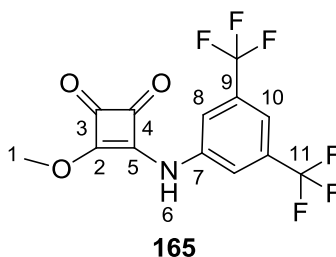
Smp. = 55-58°C

ORD (c = 1.0, CHCl ₃):	[α] ₅₈₉ ²⁰ = + 2.36;	[α] ₅₇₉ ²⁰ = -1.10;	[α] ₅₄₆ ²⁰ = -0.75;
	[α] ₄₃₆ ²⁰ = + 4.61;	[α] ₄₀₅ ²⁰ = + 4.66	

EA (C ₄₃ H ₄₅ F ₆ N ₃ O ₄ S)	berechnet:	C: 63.46	H: 5.57	N: 5.16
	gefunden:	C: 63.19	H: 5.81	N: 4.99

6.3.3 Synthese von 3-((3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-4-((N-(4-Isonitrilobenzoyl)-L-(4-aminophenylalanin)decylester)amino)cyclobut-3-en-1,2-dion **162**

6.3.3.1 Synthese von 3-((3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-4-methoxy-cyclobut-3-en-1,2-dion **165**



Gemäß der Literatur^[189] werden unter Schlenkbedingungen 3.25 g (22.90 mmol, 1.00 Äq.) Quadratsäuredimethylester **168** in 32 mL abs. Methanol gelöst und mit 5.77 g (25.19 mmol, 1.10 Äq.) 3,5-Bistrifluormethylanilin **164** versetzt. Die Mischung wird 44 h bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete, hellgelbe Feststoff wird abfiltriert, mit kaltem Methanol gewaschen und anschließend getrocknet. Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[188] (**SO-322**, **SO-367**)

Ausbeute: 92% (7.14 g, 21.06 mmol)

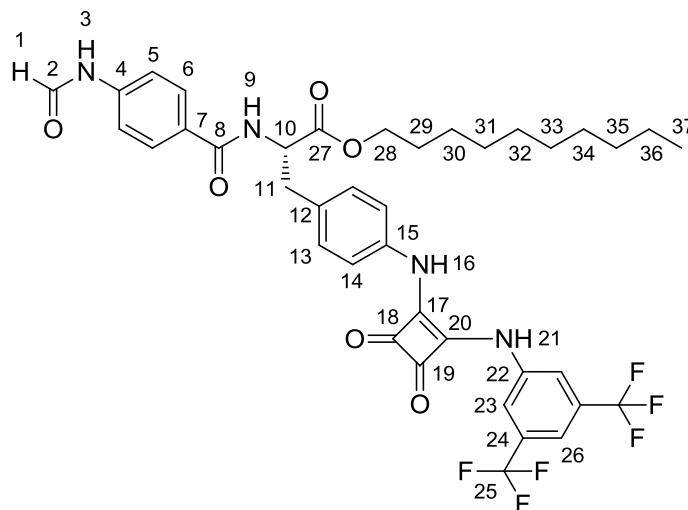
$R_f = 0.59$ (PE/EE = 1:3)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, 300 K): δ = 4.40 (1-H₃), 7.73 (10-H), 8.03 (8-H₂), 11.15 (6-H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, 300 K): δ = 60.91 (1-C), 116.20 (10-C), 119.31 (8-C), 123.06 (q) (11-C), 131.17 (q) (9-C), 140.20 (7-C), 169.14, 184.49 (Σ 3-C, 5-C), 179.88 (2-C), 187.37 (4-C) ppm.

¹⁹F-NMR (DMSO-d₆, 470 MHz, 300 K): δ = -61.85 (11-F) ppm.

6.3.3.2 Synthese von 3-((3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-4-((*N*-(4-Formamidobenzoyl)-L-(4-aminophenylalanin)decylester)amino)cyclobut-3-en-1,2-dion **166**



166

Es werden 0.61 g (1.30 mmol, 1.00 Äq.) *N*-(4-Formamidobenzoyl)-L-(4-Aminophenylalanin)-decylester **137** in 17 mL Methanol gelöst und mit 0.44 g (1.30 mmol, 1.00 Äq.) 3-((3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-4-methoxy-cyclobut-3-en-1,2-dion **165** versetzt. Die zunächst helle Suspension wird 22 h zum Rückfluss erhitzt, wobei sich zunächst eine rote Lösung und später wieder eine orangefarbene Suspension bildet. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE/EE = 1:2.5) vorgereinigt. Der so erhaltene, beige Schaum wird anschließend in heißem Essigester gelöst und mit Petrolether überschichtet. In der Kälte fällt das Produkt **166** in Form eines hellgelben Feststoffs aus, welcher abfiltriert und getrocknet wird. (SO-294)

Ausbeute: 9% (93 mg, 0.12 mmol)

$R_F = 0.32$ (PE/EE = 1:3)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz, 300 K): $\delta = 0.80$ (t, 37- H_3), 1.03-1.34 (m, Σ 30- H_2 , 31- H_2 , 32- H_2 , 33- H_2 , 34- H_2 , 35- H_2 , 36- H_2), 1.47 (p, 29- H_2), 3.01-3.15 (m, 11- H_a , 11- H_b), 3.91-4.13 (m, 28- H_2), 4.61 („q“, 10-H), 7.26 (d, 5- H_{trans}), 7.29 (d, 13- H_2), 7.36 (d, 14- H_2), 7.65 (d, 5- H_{cis}), 7.70 (s, 26-H), 7.80 (d, 6- H_2), 8.05 (s, 23- H_2), 8.32 (d, 1- H_{cis}), 8.71 (d, 9-H), 8.92 (d, 1- H_{trans}), 9.78-10.10 (brs), 10.15-10.35 (m) (Σ 3- H_{trans} , 16-H, 21-H), 10.34 (d, 3- H_{cis}) ppm.

$^3J_{5\text{cis},6\text{cis}} = 8.5$ Hz, $^3J_{13,14} = 8.3$ Hz.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, 300 K): δ = 13.82 (37-C), 22.02, 25.31, 28.68, 28.70, 28.96, 31.26 (Σ 30-C, 31-C, 32-C, 33-C, 34-C, 35-C, 36-C), 28.05 (29-C), 35.73 (11-C), 54.43 (10-C), 64.42 (28-C), 115.37 (26-C), 116.23 (5-C_{trans}), 118.29 (5-C_{cis}), 118.53 (23-C), 118.63 (14-C), 123.03 (q) (25-C), 128.39 (6-C_{cis}), 128.55 (7-C_{cis}), 128.86 (6-C_{trans}), 131.29 (q) (24-C), 133.09 (12-C), 136.63 (15-C), 140.67 (22-C), 140.95 (4-C_{cis}), 141.32 (4-C_{trans}), 159.87 (2-C_{cis}), 162.45 (2-C_{trans}), 165.74 (8-C_{trans}), 165.81 (8-C_{cis}), 171.75 (27-C), 164.43, 166.47, 181.73, 182.58 (Σ 17-C, 18-C, 19-C, 20-C) ppm.

¹⁹F-NMR (DMSO-d₆, 470 MHz, 300 K): δ = -61.76 (25-F) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3353, 2928, 1797, 1735, 1676, 1610, 1542, 1376, 1183 cm⁻¹.

EI-MS *m/z* (%): 774 (9.4, [M]⁺), 610 (57, [C₃₁H₃₂F₆N₂O₄]⁺), 413 (40, [C₁₉H₁₁F₆N₂O₂]⁺), 303 (28.7, [C₁₉H₂₉NO₂]⁺), 229 (17, [C₈H₅F₆N]⁺), 148 (100, [C₈H₆NO₂]⁺).

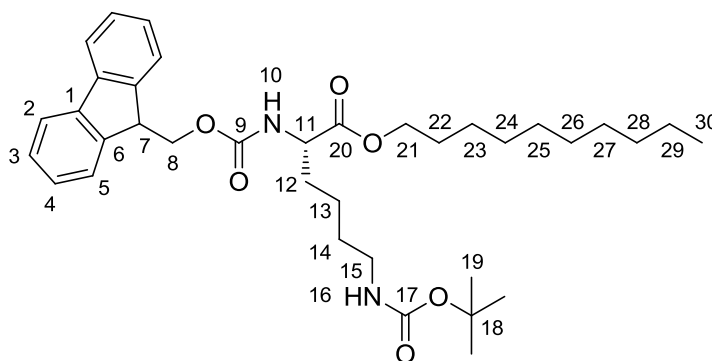
EI-HRMS *m/z* (C₃₉H₄₀F₆N₄O₆): berechnet: 774.2847 [M]⁺
 gefunden: 774.2847 [M]⁺

Smp. = 244-248°C

EA (C ₃₉ H ₄₀ F ₆ N ₄ O ₆)	berechnet:	C: 60.46	H: 5.20	N: 7.23
	gefunden:	C: 60.52	H: 5.21	N: 7.13

6.3.4 Monomer N_{α} -(4-Isonitrilobenzoyl)- N_{ϵ} -(4-((3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-amino)cyclobut-3-en-1,2-dion)-L-Lysin-decylester **169**

6.3.4.1 Synthese von N_{α} -(9-Fluorenylmethoxy)carbonyl- N_{ϵ} -(*tert*-Butoxy)carbonyl-L-Lysin-decylester **172**



172

In Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[221] wird zunächst eine Mischung aus 20.01 g (42.70 mmol, 1.12 Äq.) Fmoc-L-Lysin(Boc)-OH **171** und 6.01 g (38.00 mmol, 1.00 Äq.) *n*-Decanol in 130 mL Dichlormethan vorgelegt. Bei 0°C werden nun 8.36 g (43.59 mmol, 1.15 Äq.) EDAC-HCl sowie 0.70 g (5.71 mmol, 0.15 Äq.) DMAP hinzugegeben und die Mischung 18 h bei RT gerührt. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit dest. Wasser, HCl_(aq.) (0.5 M) sowie gesättigter NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösemittel erneut im Vakuum entfernt. Das gelbe, niederviskose Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE/EE = 4:1) gereinigt, wobei das Produkt **172** in Form eines farblosen Wachses erhalten wird. (SO-328)

Ausbeute: 90% (20.88 g, 34.30 mmol)

R_F = 0.62 (PE/EE = 1:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, 300 K): δ = 0.88 (t, 30-H₃), 1.17-1.40 (m, Σ 23-H₂, 24-H₂, 25-H₂, 26-H₂, 27-H₂, 28-H₂, 29-H₂, 13-H₂), 1.64 („p“, 22-H₂), 1.44 (s, 19-H₉), 1.47-1.56 (m, 14-H₂), 1.67-1.92 (m, 12-H₂), 2.99-3.18 (m, 15-H₂), 4.09-4.17 (m, 21-H₂), 4.22 (t, 7-H), 4.32-4.45 (m, Σ 11-H, 8-H₂), 5.42 (d, 10-H₂), 7.28-7.34 (m, 4-H₂), 7.37-7.42 (m, 3-H₂), 7.52-7.65 (m, 5-H₂), 7.76 (d, 2-H₂) ppm.

³J_{2,3} = 7.5 Hz, ³J_{3,4} = 7.5 Hz.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, 300 K): δ = 14.20 (30-C), 22.52, 22.78, 25.94, 29.30, 29.39, 29.61, 29.63, 29.77, 31.99, 32.43 (Σ 12-C, 13-C, 14-C, 23-C, 24-C, 25-C, 26-C, 27-C, 28-C, 29-C), 28.54 (19-C), 28.66 (22-C), 40.25 (15-C), 47.33 (7-C), 53.93 (11-C), 65.77 (22-C), 67.13 (8-C), 79.25 (18-C), 120.07 (2-C), 125.21 (5-C), 127.17 (4-C), 127.81 (3-C), 141.43 (1-C), 143.90, 144.06 (6-C), 156.10, 156.15 (Σ 9-C, 17-C), 172.62 (20-C) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3356, 2926, 2855, 1690, 1527, 1364, 1252, 1174, 1089 cm⁻¹.

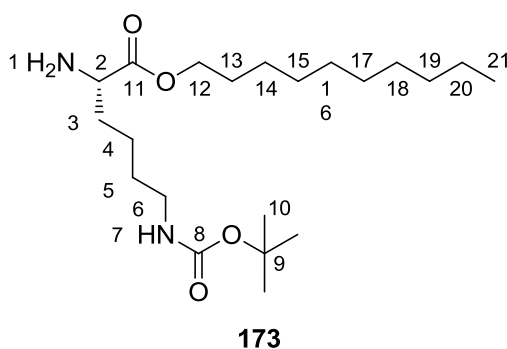
APCI-HRMS m/z (C₃₆H₅₂N₂O₆): berechnet: 609.3898 [M+H]⁺
 gefunden: 609.3905 [M+H]⁺

Smp. = 55-55.5°C

ORD (c = 1.0, CHCl₃): [α]₅₈₉²⁰ = + 1.78; [α]₅₇₈²⁰ = + 1.58; [α]₅₄₆²⁰ = + 2.08;
 [α]₄₃₆²⁰ = + 2.97; [α]₃₆₅²⁰ = + 6.04

EA (C₃₆H₅₂N₂O₆) berechnet: C: 71.02 H: 8.61 N: 4.60
 gefunden: C: 71.08 H: 8.69 N: 4.63

6.3.4.2 Synthese von *N*_ε-(*tert*-Butoxy)carbonyl-L-Lysin-decylester **173**



In Anlehnung an die Literatur^[222] werden 17.60 g (23.91 mmol, 1.00 Äq.) Fmoc-L-Lysin(Boc)-decylester **172** in 57 mL THF gelöst und mit dem gleichen Volumen Diethylamin versetzt. Die Lösung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und überschüssiges Lösemittel sowie überschüssiges Diethylamin am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/EE = 5:1 + 5% DMEA) gereinigt, wodurch das Reinprodukt **173** in Form eines hellgelben Öls isoliert wird. (SO-128, **SO-329**)

Ausbeute: 90% (10.04 g, 25.96 mmol)

$R_F = 0.19$ (PE/EE = 5:1 + 5% DMEA)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, 300 K): $\delta = 0.87$ (t, 21- H_3), 1.19-1.35 (m, Σ 14- H_2 , 15- H_2 , 16- H_2 , 17- H_2 , 18- H_2 , 19- H_2 , 20- H_2), 1.43 (s, 10- H_9), 1.35-1.66 (m, Σ 1- H_2 , 3- H_a , 4- H_2 , 5- H_2 , 14- H_2), 1.66-1.76 (m, 3- H_b), 3.10 („q“, 6- H_2), 3.39 (dd, 2-H), 4.09 (t, 12- H_2), 4.56 (brs, 7-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz, 300 K): $\delta = 14.19$ (21-C), 22.77, 23.07, 26.01, 28.74, 29.33, 29.39, 29.62, 29.96, 31.99 (Σ 4-C, 5-C, 13-C, 14-C, 15-C, 16-C, 17-C, 18-C, 19-C, 20-C), 28.54 (10-C), 34.64 (3-C), 40.40 (6-C), 54.53 (2-C), 65.14 (12-C), 79.16 (9-C), 156.06 (8-C), 176.20 (11-C) ppm.

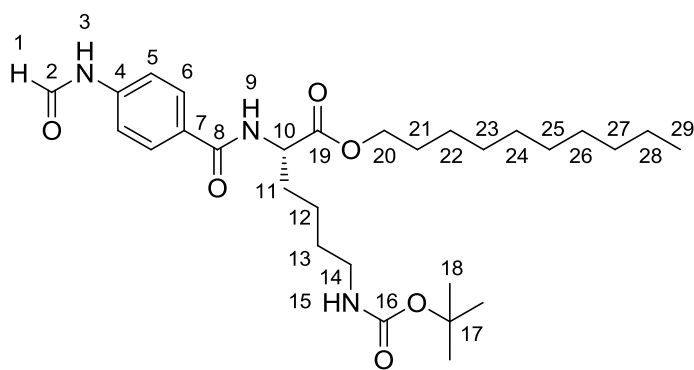
IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3378, 2927, 1714, 1519, 1366, 1178 \text{ cm}^{-1}$.

APCI-HRMS m/z ($\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4$):	berechnet:	387.3217	$[\text{M}+\text{H}]^+$
	gefunden:	387.3220	$[\text{M}+\text{H}]^+$

ORD ($c = 1.1$, CHCl_3):	$[\alpha]_{589}^{20} = + 3.77;$	$[\alpha]_{578}^{20} = + 4.13;$	$[\alpha]_{546}^{20} = + 4.59;$
	$[\alpha]_{436}^{20} = + 9.55;$	$[\alpha]_{365}^{20} = + 18.65$	

EA ($\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4$)	berechnet:	C: 65.25	H: 7.25	N: 7.25
	gefunden:	C: 65.14	H: 7.18	N: 7.18

6.3.4.3 Synthese von N_{α} -(4-Formamidobenzoyl)- N_{ϵ} -(*tert*-Butoxy)-carbonyl-L-Lysin-decylester **174**



174

Zunächst werden 8.73 g (22.59 mmol, 1.00 Äq.) H-L-Lysin(Boc)-decylester **173** in 126 mL Dichlormethan gelöst und die Lösung mit 5.92 g (22.59 mmol, 1.00 Äq.) *N*-Succinimidyl-4-Formamidobenzoate **135**, sowie 138.01 mg (1.13 mmol, 0.05 Äq.) DMAP versetzt. Die Suspension wird mit 3.5 mL (25.25 mmol, 1.12 Äq.) Triethylamin versetzt und sechs Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die nun klare Lösung wird am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/EE = 3:1 → 1:5) aufgereinigt. Das Produkt **174** wird als farbloses Öl, welches langsam kristallisiert, gewonnen. (**SO-331**)

Ausbeute: 61% (7.33 g, 13.73 mmol)

$R_f = 0.45$ (PE/EE = 1:3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, 300 K): $\delta = 0.87$ (t, 29- H_3), 1.17-1.35 (m, Σ 22- H_2 , 23- H_2 , 24- H_2 , 25- H_2 , 26- H_2 , 27- H_2 , 28- H_2 , 29- H_2), 1.36-1.57 (m, Σ 12- H_2 , 13- H_2), 1.65 („p“, 21- H_2), 1.75-1.85 (m, 11- H_a), 1.91-2.01 (m, 11- H_b), 3.01-3.16 (m, 14- H_2), 4.06-4.21 (m, 20- H_2), 4.67 (brs, 15-H), 4.71-4.78 (10-H), 6.88 (d, 9-H), 7.11 (d, 5- H_{trans}), 7.62 (d, 5- H_{cis}), 7.77 (d, 6- H_{cis}), 7.81 (d, 6- H_{trans}), 8.18 (brs, 3- H_{cis}), 8.49 (d, 3- H_{trans}), 8.58 (d, 1- H_{cis}), 8.77 (d, 1- H_{trans}) ppm.

$^3J_{5\text{trans},6\text{trans}} = 8.4$ Hz, $^3J_{5\text{cis},6\text{cis}} = 8.6$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz, 300 K): $\delta = 14.21$ (29-C), 22.73, 22.78, 25.96, 29.31, 29.40, 29.62, 29.63, 29.79, 32.00 (Σ 12-C, 13-C, 22-C, 23-C, 24-C, 25-C, 26-C, 27-C, 28-C), 28.53 (18-C), 28.67 (21-C), 32.36 (11-C), 40.28 (14-C), 52.77 (10-C), 65.94 (20-C), 79.31 (17-C), 117.73 (5- C_{trans}), 119.54 (5- C_{cis}), 128.42 (6- C_{cis}), 129.17 (6- C_{trans}), 129.81 (7- C_{cis}), 130.43 (7- C_{trans}),

140.19 (4-C_{trans}), 140.44 (4-C_{cis}), 156.32 (16-C), 159.38 (2-C_{cis}), 162.00 (2-C_{trans}), 166.41 (8-C_{trans}), 166.74 (8-C_{cis}), 172.88 (19-C) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3358, 3313, 2925, 2854, 1740, 1685, 1638, 1521, 1366, 1307, 1271, 1180 cm⁻¹.

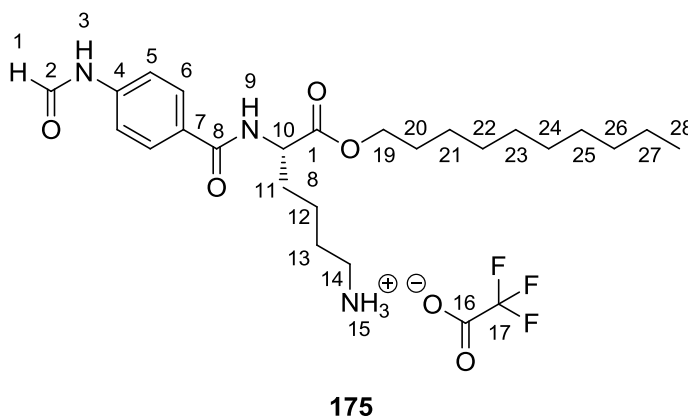
APCI-HRMS m/z (C₂₉H₄₇N₃O₆): berechnet: 534.3538 [M+H]⁺
 gefunden: 534.3543 [M+H]⁺

Smp. = 117.5-120°C

ORD (c = 1.0, CHCl₃): $[\alpha]_{589}^{20} = + 13.63$; $[\alpha]_{578}^{20} = + 14.33$; $[\alpha]_{546}^{20} = + 16.52$;
 $[\alpha]_{436}^{20} = + 30.65$; $[\alpha]_{365}^{20} = + 54.13$

EA (C₂₉H₄₇N₃O₆) berechnet: C: 65.26 H: 8.88 N: 7.87
 gefunden: C: 65.23 H: 8.94 N: 7.67

6.3.4.4 Synthese von *N*_α-(4-Formamidobenzoyl)-*N*_ε-(Ammoniumtrifluoroacetat)-L-Lysin-decylester **175**



In einem Rundkolben werden 256.00 g (0.48 mmol, 1.00 Äq.) FA-L-Lysin(Boc)-decylester **174** in 4 mL Dichlormethan gelöst und bei 0°C tropfenweise mit 0.9 mL (11.68 mmol, 24.35 Äq.) Trifluoressigsäure versetzt. Die Lösung wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und das Lösemittel sowie überschüssige Trifluoressigsäure werden anschließend im Vakuum entfernt. Um das ölige Rohprodukt vollständig zu trocknen, wird dieses noch mehrmals in Dichlormethan

aufgenommen und das Lösemittel wieder am Rotationsverdampfer entfernt. Das Trifluoracetat-Salz **175** wird in Form eines gelben, hochviskosen Öls erhalten und kann ohne weitere Reinigungsschritte für die folgende Reaktionsstufe verwendet werden. (**SO-450**)

Ausbeute: 99% (259.7 mg, 0.47 mmol)

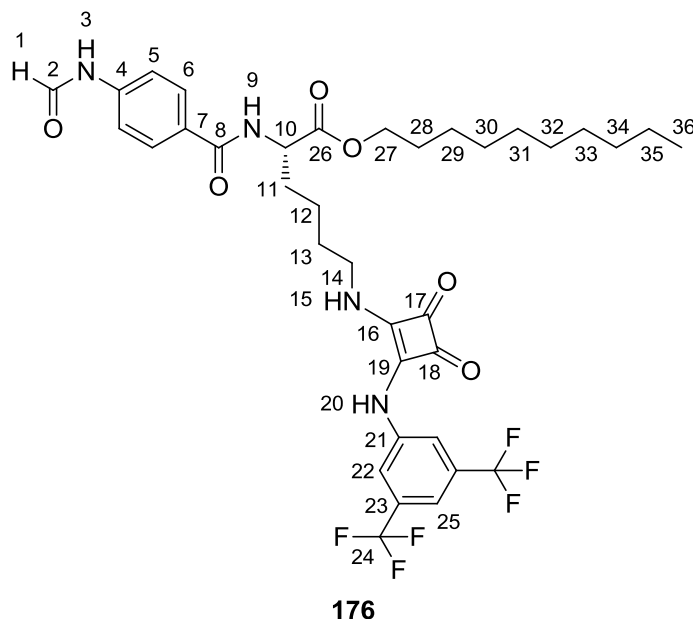
¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, 300 K): δ = 0.85 (t, 28-H₃), 1.13-1.32 (m, Σ 21-H₂, 22-H₂, 23-H₂, 24-H₂, 25-H₂, 26-H₂, 27-H₂), 1.34-1.49 (m, 12-H₂), .50-1.62 (m, Σ 13-H₂, 20-H₂), 1.80 („q“, m, 11-H₂), 2.71-2.84 (14-H₂), 3.97-4.11 (m, 19-H₂), 4.38 („q“, 10-H), 7.28 (d, 5-H_{trans}), 7.67 (d, 5-H_{cis}), 7.75 (brs, 15-H₃), 7.86 (d, 6-H₂), 8.32 (d, 1-H_{cis}), 8.58 (d, 9-H), 8.93 (d, 1-H_{trans}), 10.34 (d, 3-H_{trans}), 10.45 (s, 3-H_{cis}) ppm.

$^3J_{1\text{trans},3\text{trans}} = 10.8$ Hz, $^3J_{9,10} = 7.4$ Hz, $^3J_{10,11} = 7.4$ Hz, $^3J_{5\text{cis},6\text{cis}} = 8.7$ Hz.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, 300 K): δ = 13.89 (28-C), 22.05, 22.67, 25.25, 26.52, 26.52, 28.57, 28.64, 28.86, 28.90, 31.23 (Σ 12-C, 13-C, 21-C, 22-C, 23-C, 24-C, 25-C, 26-C, 27-C), 28.08 (20-C), 29.89 (11-C), 38.61 (14-C), 52.61 (10-C), 64.31 (19-C), 116.22 (5-C_{trans}), 116.46 (q) (17-C), 118.28 (5-C_{cis}), 128.45 (6-C_{cis}), 128.55 (7-C_{trans}), 128.65 (7-C_{cis}), 128.94 (6-C_{trans}), 140.98 (4-C_{cis}), 141.32 (4-C_{trans}), 158.20 (q) (16-C), 159.91 (2-C_{cis}), 162.47 (2-C_{trans}), 165.97 (8-C_{trans}), 166.05 (8-C_{cis}), 172.18 (18-C) ppm.

¹⁹F-NMR (DMSO-d₆, 470 MHz, 300 K): δ = -74.21 (17-F) ppm.

6.3.4.5 Synthese von *N*_α-(4-Formamidobenzoyl)-*N*_ε-(4-((3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)cyclobut-3-en-1,2-dion)-L-Lysin-decylester **176**



Zunächst werden 1.01 g (1.84 mmol, 1.00 Äq.) des, in Form eines Öls vorliegenden, FA-L-Lysin(TFA-Salz)-decylesters **175** in einen Schlenkkolben überführt und dieser 15 min evakuiert. Anschließend wird das Salz in 11 mL abs. DMF gelöst und die Lösung mit 0.69 g (2.02 mmol, 1.10 Äq.) 3-((3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-4-methoxy-cyclobut-3-en-1,2-dion **165** versetzt. Zu der Suspension werden nun 0.8 mL (5.77 mmol, 3.14 Äq.) Triethylamin gegeben, wobei der Feststoff sofort in Lösung geht. Die Lösung wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in 45 mL dest. Wasser gefällt. Der ausgefallene, gelbe Feststoff wird abfiltriert, mit dest. Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird in Essigester suspendiert und zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Suspension wird der nun saubere Feststoff erneut abfiltriert, mit Essigester gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Produkt **176** wird als gelber Feststoff isoliert. (SO-321, SO-324)

Ausbeute: 76% (1.04 g, 1.40 mmol)

$R_F = 0.25$ (PE/EE = 1:3)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, 300 K): δ = 0.83 (t, 36-H₃), 1.07-1.29 (m, Σ 29-H₂, 30-H₂, 31-H₂, 32-H₂, 33-H₂, 34-H₂, 35-H₂), 1.37-1.49 (m, 12-H₂), 1.53 („p“, 28-H₂), 1.57-1.67 (m, 13-H₂), 1.84 („q“, 11-H₂), 3.63 (brs, 14-H₂), 3.91-4.12 (m, 27-H₂), 4.40 („q“, 10-H), 7.25 (d, 5-H_{trans}), 7.62 (d, Σ 5-H_{cis}, 25-H), 7.71 (brs, 15-H), 7.84 (d, 6-H₂), 7.99 (s, 22-H₂), 8.30

(d, 1-H_{cis}), 8.56 (d, 9-H), 8.89 (d, 1-H_{trans}), 10.11 (brs, 20-H), 10.30 (d, 3-H_{trans}), 10.36 (s, 3-H_{cis}) ppm.

$^3J_{1\text{trans},3\text{trans}} = 10.8 \text{ Hz}$, $^3J_{9,10} = 7.4 \text{ Hz}$, $^3J_{10,11} = 7.2 \text{ Hz}$.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz, 300 K): $\delta = 13.83$ (36-C), 22.02, 25.25, 28.55, 28.63, 28.83, 28.89, 31.20 (Σ 29-C, 30-C, 31-C, 32-C, 33-C, 34-C, 35-C, 13-C), 22.60 (12-C), 28.06 (28-C), 30.06 (11-C), 43.65 (14-C), 52.64 (10-C), 64.26 (27-C), 114.54 (25-C), 116.15 (5-C_{trans}), 117.83 (22-C), 118.21 (5-C_{cis}), 123.09 (q) (24-C), 128.41 (6-C_{cis}), 128.51 (7-C_{trans}), 128.61 (7-C_{cis}), 128.91 (6-C_{trans}), 131.31 (q) (23-C), 140.89 (4-C_{cis}), 141.25 (4-C_{trans}), 141.09 (21-C), 159.79 (2-C_{cis}), 162.23, 169.76, 180.29, 184.74 (Σ 16-C, 17-C, 18-C, 19-C), 162.35 (2-C_{trans}), 165.92 (8-C_{trans}), 165.99 (8-C_{cis}), 172.22 (26-C) ppm.

^{19}F -NMR (DMSO- d_6 , 470 MHz, 300 K): $\delta = -61.82$ (24-F) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3267, 3090, 2928, 2854, 1796, 1736, 1595, 1383, 1278, 1180, 1136 \text{ cm}^{-1}$.

EI-MS m/z (%): 740 (15.6, $[\text{M}]^+$), 684 (2.6, $[\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_4]^+$), 148 (100.0, $[\text{C}_8\text{H}_6\text{NO}_2]^+$).

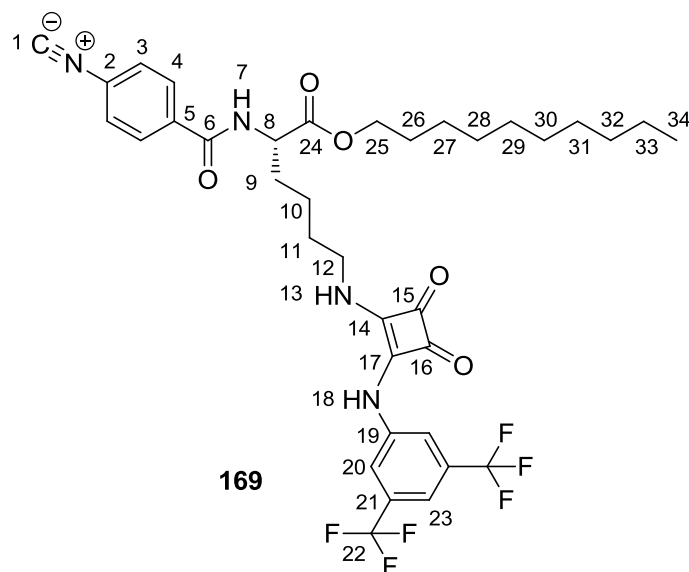
EI-HRMS m/z ($\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_6$):	berechnet:	740.3003 $[\text{M}]^+$
	gefunden:	740.3006 $[\text{M}]^+$

Smp. = 207.0-211.5°C

ORD ($c = 1.0$, DMSO):	$[\alpha]_{589}^{20} = -1.71$;	$[\alpha]_{579}^{20} = -0.48$;	$[\alpha]_{546}^{20} = -0.89$
---------------------------------	---------------------------------	---------------------------------	-------------------------------

EA ($\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_6$)	berechnet:	C: 58.37	H: 5.72	N: 7.56
	gefunden:	C: 58.17	H: 5.67	N: 7.63

6.3.4.6 Synthese von *N*_α-(4-Isonitrilobenzoyl)-*N*_ε-(4-((3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-amino)cyclobut-3-en-1,2-dion)-L-Lysin-decylester **169**



In Anlehnung an die Literatur^[172] werden unter Schlenkbedingungen 300 mg (0.41 mmol, 1.00 Äq.) des FA-L-Lysin(3,5-Bis-TFM-SQU)-decylesters **176** sowie 150 mg (0.61 mmol, 1.50 Äq.) Iod in 8 mL abs. Dichlormethan suspendiert. Es werden 160 mg (0.61 mmol, 1.50 Äq.) Triphenylphosphan zugegeben, wobei sich die Farbe der Suspension von violett zu gelb ändert. Nun werden 0.17 mL (1.22 mmol, 3.00 Äq.) trockenes Triethylamin hinzugegeben und die Mischung 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE/EE = 1:1) gereinigt, wobei das Produkt **169** in Form eines orangen, gelartigen Feststoffs erhalten wird. (SO-347, SO-348)

Ausbeute: 67% (195.50 mg, 0.27 mmol)

R_F = 0.31 (PE/EE = 1:2)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, 300 K): δ = 0.85 (t, 34-H₃), 1.14-1.35 (m, Σ 27-H₂, 28-H₂, 29-H₂, 30-H₂, 31-H₂, 32-H₂, 33-H₂), 1.50-1.59 (m, 10-H₂), 1.62 („p“, 26-H₂), 1.73-1.93 (m, 11-H₂), 1.84-1.93 (m, 9-H_a), 1.95-2.05 (m, 9-H_b), 3.66-3.93 (m, 12-H₂), 4.10-4.17 (m, 25-H₂), 4.72 (td, 8-H), 7.11 (d, 7-H), 7.31 (d, 3-H₂), 7.48 (s, 23-H), 7.77 (d, 4-H₂), 7.97 (s, 20-H₂), 8.20 (s, 13-H), 9.87 (s, 18-H) ppm.

³J_{3,4} = 8.5 Hz, ³J_{7,8} = 7.8 Hz.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, 300 K): δ = 14.15 (34-C), 22.74, 25.88, 29.27, 29.37, 29.59, 31.95 (Σ 27-C, 28-C, 29-C, 30-C, 31-C, 32-C, 33-C), 22.43 (10-C), 28.61 (26-C), 30.12 (11-C), 32.09 (9-C), 45.04 (12-C), 52.89 (8-C), 66.15 (25-C), 116.74 (23-C), 118.95 (20-C), 123.13 (q) (22-C), 126.66 (3-C), 128.51 (4-C), 129.13 (2-C), 132.69 (q) (21-C), 134.61 (5-C), 140.03 (19-C), 162.65, 167.24, 169.90, 180.61, 184.48 (Σ 1-C, 14-C, 15-C, 16-C, 17-C), 166.05 (6-C), 172.30 (24-C) ppm.

¹⁹F-NMR (CDCl₃, 470 MHz, 300 K): δ = -63.18 (22-F) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3265, 2930, 2124, 1588, 1461, 1379, 1278, 1184, 1134 cm⁻¹.

EI-HRMS m/z (C₃₆H₄₀F₆N₄O₅):
berechnet: 722.2897 [M]⁺
gefunden: 722.2898 [M]⁺

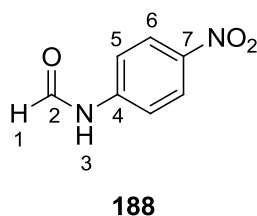
Smp. = 108.0-113.0°C

ORD (c = 1.0, CHCl₃): $[\alpha]_{578}^{20} = -73.59$; $[\alpha]_{546}^{20} = -88.18$

EA (C ₃₆ H ₄₀ F ₆ N ₄ O ₅)	berechnet:	C: 59.83	H: 5.58	N: 7.75
	gefunden:	C: 59.92	H: 5.56	N: 7.51

6.3.5 Monomer 3-(*N*-4-Isonitrilphenyl)thioureido-L-Valin-decylester **180**

6.3.5.1 Synthese von *N*-(4-Nitrophenyl)-Formamid **188**



In Anlehnung an die Literatur^[196], werden 15.00 g (0.11 mol, 1.0 Äq.) *p*-Nitroanilin **187** in 94 mL (2.50 mol, 23.0 Äq.) konz. Ameisensäure gelöst und die Reaktionsmischung für 20 h bei 60°C gerührt.

Der dabei ausfallende Feststoff wird abfiltriert und mit dest. Wasser neutral gewaschen. Es wird ein grüner Feststoff erhalten. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[195] (**SO-149**)

Ausbeute: 92% (16.65 g, 0.10 mol, Lit:^[196] 95%)

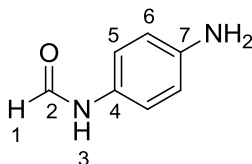
$R_F = 0.44$ (PE/EE = 1:3)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, 300 K): $\delta = 7.41$ (d, 5-H_{trans}), 7.81 (d, 5-H_{cis}), 8.19 (d, 6-H_{trans}), 8.22 (d, 6-H_{cis}), 8.40 (s, 1-H_{cis}), 9.04 (d, 1-H_{trans}), 10.67 (d, 3-H_{trans}), 10.78 (s, 3-H_{cis}) ppm.

³J_{3cis,4cis} = 9.7 Hz.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, 300 K): $\delta = 116.72$ (5-C_{trans}), 119.01 (5-C_{cis}), 125.03 (6-C_{cis}), 125.41 (6-C_{trans}), 142.51 (7-C), 144.16 (4-C_{cis}), 144.93 (4-C_{trans}), 160.73 (2-C_{cis}), 162.73 (2-C_{trans}) ppm.

6.3.5.2 Synthese von *N*-(4-Aminophenyl)-Formamid **189**



In einem Mehrhalskolben werden 14.21 g (85.52 mmol, 1.00 Äq.) *N*-(4-Nitrophenyl)-Formamid **188** in einer Mischung aus 420 mL THF und 210 mL MeOH gelöst und die Lösung dreimal evakuiert und mit Argon begast. Anschließend werden 3.74 g (3.51 mmol, 0.04 Äq.) Palladium an Aktivkohle (10%) hinzugegeben und das Gemisch erneut dreimal evakuiert und mit Wasserstoff begast. Die Reaktion wird solange bei Raumtemperatur gerührt, bis das Ende der Reaktion mittels Dünnschichtchromatographie nachgewiesen werden kann. Die Mischung wird über Celite filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt, wobei das Produkt **189** in quantitativer Ausbeute als violetter, kristalliner Feststoff isoliert wird. (SO-150, **SO-286**, SO-412)

Ausbeute: Quantitativ (11.63 g, 85.41 mmol)

$R_f = 0.17$ (PE/EE = 1:3)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz, 300 K): δ = 4.86 (s, 8- H_{cis}), 4.90 (s, 8- H_{trans}), 6.51 (d, 6- H_{cis}), 6.53 (d, 6- H_{trans}), 6.84 (d, 5- H_{trans}), 7.22 (d, 5- H_{cis}), 8.10 (d, 1- H_{cis}), 8.40 (d, 1- H_{trans}), 9.64 (d, 3- H_{trans}), 9.68 (s, 3- H_{cis}).

$^3J_{1\text{trans},3\text{trans}} = 11.3$ Hz, $^3J_{5\text{trans},6\text{trans}} = 8.6$ Hz, $^3J_{5\text{cis},6\text{cis}} = 8.7$ Hz.

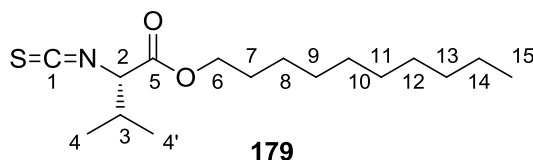
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz, 300 K): δ = 113.80 (6- H_{cis}), 114.40 (6- H_{trans}), 120.55 (5- C_{trans}), 120.66 (5- C_{cis}), 126.82 (4- C_{trans}), 127.45 (4- C_{cis}), 144.99 (7- C_{cis}), 145.73 (7- C_{trans}), 158.43 (2- C_{cis}), 162.42 (2- C_{trans}) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3290, 1640, 1389, 1283, 1243, 1146 cm^{-1} .

EI-HRMS m/z ($\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$):	berechnet:	136.0631 $[\text{M}]^+$
	gefunden:	136.0634 $[\text{M}]^+$

Smp. = 128°C

6.3.5.3 Synthese von *N*-Isothiocyanato-L-Valin-decylester **179**



In einem Schotten-Baumann-Reaktor mit aufgesetztem Blasen­zähler werden, in Anlehnung an die Literatur,^[194] 5.00 g (11.64 mmol, 1.00 Äq.) L-Valindecylesterammoniumtosylat **185** in einer Mischung aus 80 mL DCM und 80 mL ges. NaHCO_3 -Lsg. gelöst und solange gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist. Anschließend werden 2.68 g (23.28 mmol, 2.00 Äq.) Thiophosgen hinzugegeben und die Lösung 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Ende der Reaktion werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen anschließend über MgSO_4 getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird eine rote Flüssigkeit erhalten, die ohne zusätzliche Aufarbeitung für weitere Umsetzungen verwendet werden kann. (SO-221, **SO-224**)

Ausbeute: 84% (2.92 g, 9.74 mmol)

$R_F = 0.89$ (PE/EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, 300 K): $\delta = 0.88$ (t, 15- H_3), 0.98 (d, 4- H_3), 1.08 (d, 4'- H_3), 1.20-1.41 (m, Σ 8- H_2 , 9- H_2 , 10- H_2 , 11- H_2 , 12- H_2 , 13- H_2 , 14- H_2), 1.63-1.71 (m, 7- H_2), 2.27-2.37 (m, 3- H), 4.13 (d, 2- H), 4.15-4.24 (m, 6- H_2) ppm.

$^3J_{3,4} = 6.8$ Hz, $^3J_{3,4'} = 6.8$ Hz, $^3J_{2,3} = 4.3$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz, 300 K): $\delta = 14.23$ (15-C), 17.23 (4-C), 19.82 (4'-C), 22.80, 25.96, 29.27, 29.41, 29.60, 29.63, 32.30 (Σ 8-C, 9-C, 10-C, 11-C, 12-C, 13-C, 14-C), 28.65 (7-C), 32.77 (3-C), 65.77 (2-C), 66.59 (6-C), 137.23 (1-C), 168.27 (5-C) ppm.

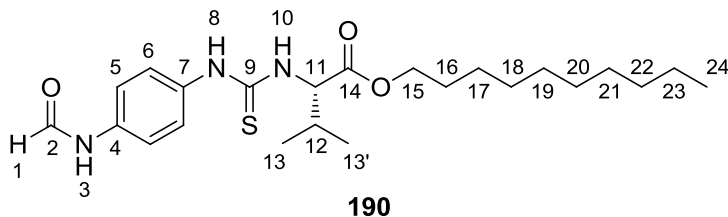
IR (Film): $\tilde{\nu} = 2928, 2856, 2068, 1752, 1466, 1374, 1261, 1199, 1148$ cm^{-1} .

EI-MS m/z (%): 299 (3, $[\text{M}]^+$), 266 (33, $[\text{M-SH}]^+$), 185 (14, $[\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_2]^+$), 114 (100, $[\text{C}_5\text{H}_8\text{NS}]^+$).

EI-HRMS m/z ($\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{S}$): berechnet: 299.1914 $[\text{M}]^+$
 gefunden: 299.1882 $[\text{M}]^+$

ORD ($c = 1.0$, CHCl_3): $[\alpha]_{589}^{20} = +5.60$; $[\alpha]_{578}^{20} = +6.40$; $[\alpha]_{546}^{20} = +8.10$;
 $[\alpha]_{436}^{20} = +20.71$

6.3.5.4 Synthese von 3-(*N*-4-Formamidophenyl)thioureido-L-Valin-decylester **190**



Unter Schlenkbedingungen werden 2.60 g (8.67 mmol, 1.00 Äq.) *N*-Isothiocyanato-L-Valin-decylester **179** in 30 mL abs. DCM und 5 mL abs. DMSO, als Löslichkeitsvermittler, gelöst und mit 1.30 g (9.54 mmol, 1.10 Äq.) *N*-(4-Aminophenyl)-Formamid **189** versetzt. Die Lösung wird zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zweimal mit dest. Wasser und einmal mit 1 N HCl gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und die Lösung am Rotationsverdampfer eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EE = 2:1), wonach das Produkt **190** als hellgelber Feststoff erhalten wird. (SO-222)

Ausbeute: 71% (2.67 g, 6.12 mmol)

$R_F = 0.22$ (PE/EE = 1:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, 300 K): δ = 0.87 (t, 24-H₃), 0.89-0.96 (m, Σ 13-H₃, 13'-H₃), 1.20-1.38 (m, Σ 17-H₂, 18-H₂, 19-H₂, 20-H₂, 21-H₂, 22-H₂, 23-H₂), 1.59-1.69 (m, 16-H₂), 2.22-2.35 (12-H), 4.05-4.20 (m, 15-H₂), 5.03-5.16 (m, 11-H), 6.59-6.71 (m, 10-H), 7.15 (d, 5-H_{trans}), 7.23 (d, 6-H_{cis}), 7.30 (6-H_{trans}), 7.59 (d, 5-H_{cis}), 7.65 (s, 3-H_{cis}), 8.23 (s, 8-H_{cis}), 8.27 (s, 8-H_{trans}), 8.36 (d, 1-H_{cis}), 8.62 (d, 3-H_{trans}), 8.70 (d, 1-H_{trans}) ppm.

$^3J_{5cis,6cis} = 8.6$ Hz, $^3J_{5trans,6trans} = 8.6$ Hz, $^3J_{1trans,3trans} = 11.3$ Hz.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, 300 K): δ = 14.22 (24-C), 18.59, 18.73 (Σ 13-C, 13'-C), 22.79, 26.00, 29.28, 29.40, 29.60, 29.65, 32.00 (Σ 17-C, 18-C, 19-C, 20-C, 21-C, 22-C, 23-C), 28.67 (16-C), 31.57 (12-C), 62.89 (11-C), 65.88 (15-C), 120.07 (5-C_{trans}), 121.46 (5-C_{cis}), 126.04 (6-H_{cis}), 126.71 (6-H_{trans}), 132.69 (7-C_{cis}), 133.47 (7-C_{trans}), 135.81 (4-C_{trans}), 135.99 (4-C_{cis}), 159.19 (2-C_{cis}), 162.47 (2-C_{trans}), 172.26 (14-C), 181.12 (9-C) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3353, 3086, 2923, 2853, 1737, 1720, 1664, 1629, 1522, 1309, 1202 cm⁻¹.

EI-MS m/z (%): 435 (1, $[M]^+$), 401 (5, $[M-H_2S]^+$), 277 (76, $[C_{13}H_{15}N_3O_2S]^+$), 178 (100, $[C_8H_6N_2OS]^+$), 150 (33 $[C_7H_6N_2S]^+$).

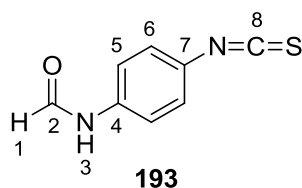
EI-HRMS m/z ($C_{23}H_{37}N_3O_3S$):
berechnet: 435.2550 $[M]^+$
gefunden: 435.2548 $[M]^+$

Smp. = 80.5-81.5°C

ORD ($c = 1.0$, $CHCl_3$): $[\alpha]_{589}^{20} = +60.02$; $[\alpha]_{578}^{20} = +64.93$; $[\alpha]_{546}^{20} = +75.37$;
 $[\alpha]_{436}^{20} = +147.31$

EA ($C_{23}H_{37}N_3O_3S$)
berechnet: C: 63.41 H: 8.56 N: 9.65
gefunden: C: 63.36 H: 8.40 N: 9.46

6.3.5.5 Synthese von *N*-(4-Isothiocyanatophenyl)-Formamid **193**



In Anlehnung an die Literatur^[194] werden in einem Schotten-Baumann-Reaktor 1.00 g (7.34 mmol, 1.00 Äq.) *N*-(4-Aminophenyl)-Formamid **189** in einer Mischung aus 50 mL DCM und 50 mL ges. $NaHCO_3$ -Lsg. gelöst und anschließend mit 1.69 g (14.69 mmol, 2.00 Äq.) Thiophosgen versetzt. Die Lösung wird solange gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt, in Form eines grauen Feststoffs, kann ohne weitere Aufreinigungsschritte für die folgenden Umsetzungen verwendet werden. (**SO-232**)

Ausbeute: >100% (Produkt enthält Lösemittelreste) (1.39 g, 7.78 mmol)

$R_F = 0.49$ (PE/EE = 1:5)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz, 300 K): δ = 7.25 (d, 5-H_{trans}), 7.39 (d, 6-H₂), 7.65 (d, 5-H_{cis}), 8.29 (d, 1-H_{cis}), 8.83 (d, 1-H_{trans}), 10.28 (d, 3-H_{trans}), 10.39 (s, 3-H_{cis}) ppm.

$^3J_{1\text{trans},3\text{trans}} = 10.8$ Hz, $^3J_{5\text{cis},6\text{cis}} = 8.8$ Hz.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz, 300 K): δ = 118.05 (5-C_{trans}), 120.01 (5-C_{cis}), 124.70 (7-C), 126.61 (6-C_{cis}), 127.11 (6-C_{trans}), 132.80 (8-C), 137.72 (4-C_{cis}), 138.03 (4-C_{trans}), 159.75 (2-C_{cis}), 162.45 (2-C_{trans}) ppm.

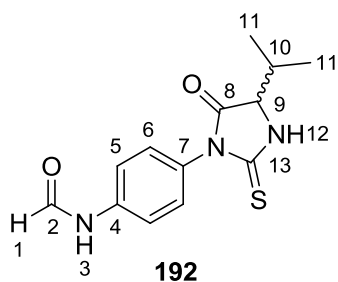
IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2918, 2190, 2144, 1677, 1492, 1303$ cm⁻¹.

EI-MS *m/z* (%): 178 (100, [M]⁺), 150 (36, [C₇H₆N₂S]⁺).

EI-HRMS <i>m/z</i> (C ₈ H ₆ N ₂ OS):	berechnet:	178.0195 [M] ⁺
	gefunden:	178.0162 [M] ⁺

Smp. = 165.5-185.5°C

6.3.5.6 Synthese von *N*-(4-(5-Isopropylthiohydantoin)phenyl)-Formamid **192**



In Anlehnung an die Literatur^[198] werden 0.60 g (3.37 mmol, 1.00 Äq.) *N*-(4-Isothiocyanatophenyl)-Formamid **193** sowie 0.62 g (3.70 mmol, 1.10 Äq.) L-Valinmethylester-Hydrochlorid **194** in 10 mL THF sowie 5 mL dest. Wasser vorgelegt und mit 1.02 mL (7.40 mmol, 2.20 Äq.) Et₃N versetzt, wobei nach einiger Zeit ein farbloser Feststoff ausfällt. Die Mischung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt und der Feststoff anschließend abfiltriert, mit PE gewaschen und am Rotationsverdampfer getrocknet. Zur Aufreinigung wird der Feststoff in dest. Wasser suspendiert und für wenige Minuten im Ultraschallbad behandelt.

Anschließend wird das nun reine Produkt **192** erneut abfiltriert, mit wenig Wasser gewaschen am Rotationsverdampfer getrocknet. (**SO-233**)

Ausbeute: 68% (0.63 g, 2.28 mmol)

$R_F = 0.08$ (PE/EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz, 300 K): $\delta = 0.91$ (d, 11- H_3), 1.04 (d, 11'- H_3), 2.11-2.24 (m, 10-H), 4.28-4.34 (m, 9-H), 7.13-7.21 (m, 6- H_2), 7.28 (d, 5- H_{trans}), 7.67 (d, 5- H_{cis}), 8.31 (d, 1- H_{cis}), 8.84 (d, 1- H_{trans}), 10.25 (d, 3- H_{trans}), 10.33 (s, 3- H_{cis}) 10.54 (s, 12-H) ppm.

$^3J_{10,11} = 6.9$ Hz, $^3J_{10,11'} = 6.9$ Hz, $^3J_{5\text{cis},6\text{cis}} = 8.8$ Hz, $^3J_{1\text{trans},3\text{trans}} = 10.9$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz, 300 K): $\delta = 16.15$ (11-C), 18.18 (11'-C), 30.45 (10-C), 64.32 (9-C), 117.46 (5- C_{cis}), 119.29 (5- C_{trans}), 128.45 (7-C), 129.22 (6- C_{trans}), 129.71 (6- C_{cis}), 138.26 (4- C_{trans}), 138.56 (4- C_{cis}), 159.75 (2- C_{trans}), 162.57 (2- C_{cis}), 173.70 (8-C), 182.96 (13-C) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3346, 3180, 2967, 1759, 1672, 1523, 1410, 1314, 1272, 1199, 1179$ cm^{-1} .

EI-MS m/z (%): 277 (100, $[\text{M}]^+$), 178 (31, $[\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{OS}]^+$), 150 (15, $[\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{S}]^+$) .

EI-HRMS m/z ($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$):	berechnet:	277.0879 $[\text{M}]^+$
	gefunden:	277.0878 $[\text{M}]^+$

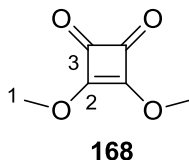
Smp. = Zersetzung bei 220°C

ORD ($c = 1.0$, DMSO):	$[\alpha]_{589}^{20} = -0.50;$	$[\alpha]_{546}^{20} = -0.30;$	$[\alpha]_{436}^{20} = -0.30;$
	$[\alpha]_{365}^{20} = -0.50$		

EA ($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$)	berechnet:	C: 56.30	H: 5.45	N: 15.15
	gefunden:	C: 56.20	H: 5.34	N: 15.02

6.3.6 Monomer Synthese von 3-(*N*-(4-Isonitrilophenyl)amino)-4-((*L*-Valindecylester)-amino)-cyclobut-3-en-1,2-dion **200**

6.3.6.1 Synthese von 3,4-dimethoxycyclobut-3-en-1,2-dion **168**



In Anlehnung an die Literatur^[190] werden 16.55 g (145.10 mmol, 1.00 Äq.) Quadratsäure **163** in 145 mL abs. MeOH suspendiert und mit 33.88 g (319.20 mmol, 2.20 Äq.) Trimethylorthoformiat versetzt. Die Mischung wird zum Rückfluss erhitzt, wobei sich eine klare Lösung bildet. Das Ende der Reaktion wird mittels DC bestimmt. Nach Ende der Reaktion wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/EE = 2:1) gereinigt. Das Produkt **168** wird in Form eines farblosen Feststoffs erhalten. Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[190] (SO-262, SO-271, **SO-284**)

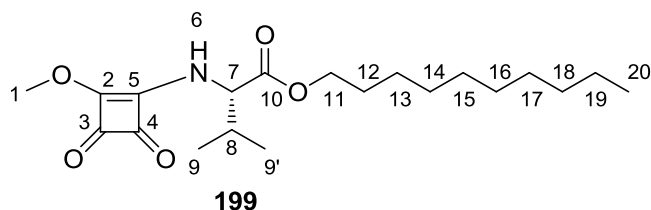
Ausbeute: 91% (18.72 g, 131.74 mmol, Lit.^[190] 72%)

$R_f = 0.24$ (PE/EE = 1:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, 300 K): $\delta = 4.35$ (s, 1-H₆) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz, 300 K): $\delta = 61.07$ (1-C), 184.54 (2-C), 189.22 (3-C) ppm.

6.3.6.2 Synthese von 3-(N-(L-Valin-decylester)amino)-4-methoxy-cyclobut-3-en-1,2-dion **199**



In Anlehnung an die Literatur^[188] werden 12.26 g (28.55 mmol, 1.00 Äq.) L-Valindecylesterammoniumtosylat **185** in 100 mL abs. MeOH vorgelegt und mit 12 mL (86.57 mmol, 3.03 Äq.) Et₃N versetzt. Die Lösung wird 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei ein farbloser Feststoff ausfällt. Es werden 4.06 g (28.54 mmol, 1.00 Äq.) Quadratsäuredimethylester **168** hinzugegeben woraufhin der Feststoff langsam wieder in Lösung geht. Es wird weitere 21 h bei RT gerührt und das Lösemittel anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in EE aufgenommen und mit dest. Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösemittel erneut entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt, wodurch das Produkt **199** in Form eines hellgelben Öls isoliert wird. (SO-279)

Ausbeute: 39% (4.09 g, 11.14 mmol)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, 300 K): δ = 0.87 (t, 20-H₃), 0.95 (d, 9-H₃), 0.99 (d, 9'-H₃), 1.19-1.38 (m, Σ 13-H₂, 14-H₂, 15-H₂, 16-H₂, 17-H₂, 18-H₂, 19-H₂), 1.63 („p“, 12-H₂), 2.14-2.30 (m, 8-H), 4.12-4.22 (m, Σ 11-H₂, 7-H_{0.6}), 4.39 (s, 1-H₃), 4.80 (brs, 7-H_{0.4}), 6.00 (brs, 6-H_{0.4}), 6.35 (brd, 6-H_{0.6}) ppm.

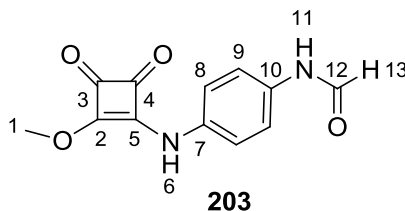
³J_{8,9} = 6.1 Hz.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, 300 K): δ = 14.20 (20-C), Σ 17.33, 17.13 (9-C), 18.63 (9'-C), 22.78, 25.94, 29.25, 29.38, 29.58, 29.61, 31.98 (Σ 13-C, 14-C, 15-C, 16-C, 17-C, 18-C, 19-C), 28.62 (12-C), 32.46 (8-C), 60.71 (1-C), Σ 61.32, 62.48 (7-C), 66.27 (11-C), 170.39 (10-C), 177.43 (2-C), Σ 172.22, 178.12, 183.98, 188.38 (2-C, 3-C, 4-C, 5-C) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3267, 2927, 2855, 1805, 1716, 1611, 1499, 1465, 1394, 1272, 1208 cm⁻¹.

EI-HRMS m/z (C ₂₀ H ₃₃ NO ₅):	berechnet:	367.2353 [M] ⁺
	gefunden:	367.2357 [M] ⁺

6.3.6.3 Synthese von 3-(*N*-(4-Formamidophenyl)amino)-4-methoxy-cyclobut-3-en-1,2-dion **203**



In Anlehnung an die Literatur^[188] werden 10.01 g (10.46 mmol, 1.00 Äq.) Quadratsäuredimethylester **168** in 40 mL abs. MeOH vorgelegt und mit 9.59 g (70.44 mmol, 1.00 Äq.) *N*-(4-Aminophenyl)-Formamid **189** versetzt. Die Mischung wird 19 h bei Raumtemperatur gerührt und der entstandene, gelbgrüne Feststoff abfiltriert, mit Methanol sowie Diethylether gewaschen und am Rotationsverdampfer getrocknet. Das Produkt **203** wird in Form eines hellgrünen Pulvers isoliert. (SO-287, SO-305, **SO-377**)

Ausbeute: 96% (16.60 g, 67.42 mmol)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, 300 K): δ = 4.37 (s, 1-H₃), 7.17 (d, 9-H_{trans}), 7.28 (d, 8-H₂), 7.55 (d, 9-H_{trans}), 8.24 (d, 13-H_{cis}), 8.71 (d, 13-H_{trans}), 10.08 (d, 11-H_{trans}), 10.16 (s, 11-H_{cis}), 10.70 (s, 6-H) ppm.

³J_{11trans,13trans} = 11.0 Hz.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, 300 K): δ = 60.44 (1-C), 118.26 (9-C_{trans}), 119.74 (9-C_{cis}), 120.29 (8-C_{cis}), 120.81 (8-C_{trans}), 133.46 (7-C), 133.85 (10-C_{trans}), 134.68 (10-C_{cis}), 159.37 (12-C_{cis}), 162.39 (12-C_{trans}), 168.92, 178.32, 183.64, 188.01 (Σ 2-C, 3-C, 4-C, 5-C) ppm.

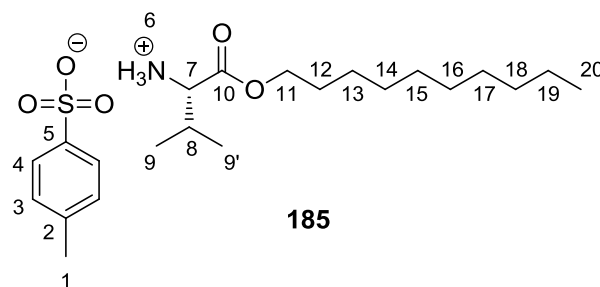
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1707, 1563, 1512, 1456, 1382, 1329, 1261, 1159 cm⁻¹.

EI-HRMS m/z (C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₄):	berechnet:	246.0635 [M] ⁺
	gefunden:	246.0643 [M] ⁺

Smp. = Zersetzung bei 292°C

EA (C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₄)	berechnet:	C: 58.54	H: 4.09	N: 11.38
	gefunden:	C: 58.29	H: 4.11	N: 11.13

6.3.6.4 Synthese von L-Valindecylesterammoniumtosylat **185**



In Anlehnung an die Literatur^{[223],[65]} werden in einem Einhalskolben mit aufgesetztem Wasserabscheider und Dimrothkühler 15.00 g (128.04 mmol, 1.11 Äq.) L-Valin **184** sowie 26.55 g (139.57 mmol, 1.21 Äq.) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat **131** vorgelegt, in 600 mL Toluol suspendiert und mit 22 mL (115.23 mmol, 1.00 Äq.) *n*-Decanol versetzt. Die Mischung wird solange zum Rückfluss erhitzt, bis sich eine klare Lösung gebildet hat und kein Wasser mehr abgeschieden wird. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der wachsartige Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Das Ammoniumtosylat **185** wird in Form eines farblosen Feststoffs isoliert. (SO-IK-004)

Ausbeute: 79% (39.23 g, 91.31 mmol)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, 300 K): δ = 0.88 (t, 20-H₃), 0.96 (d, 9-H₃), 0.98 (d, 9'-H₃), 1.16-1.38 (m, Σ 13-H₂, 14-H₂, 15-H₂, 16-H₂, 17-H₂, 18-H₂, 19-H₂), 1.48-1.63 (m, 12-H₂), 2.18-2.29 (m, 8-H), 2.35 (s, 1-H₃), 3.82-3.90 (m, 7-H), 3.97-4.14 (m, 11-H₂), 7.13 (d, 3-H₂), 7.75 (d, 4-H₂), 8.15 (d, 6-H₃) ppm.

³J_{3,4} = 8.1 Hz, ³J_{8,9} = 7.1 Hz, ³J_{8,9'} = 7.1 Hz.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, 300 K): δ = 14.24 (20-C), 17.70 (9-C), 18.39 (9'-C), 21.47 (1-C), 22.82, 25.91, 29.32, 29.44, 29.65, 29.69, 32.04 (Σ 13-C, 14-C, 15-C, 16-C, 17-C, 18-C, 19-C), 28.47 (12-C), 29.85 (8-C), 58.55 (7-C), 66.50 (11-C), 126.32 (4-C), 128.93 (3-C), 140.44 (2-C), 141.49 (5-C), 168.94 (10-C) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2920, 2851, 1742, 1621, 1533, 1289, 1224, 1179, 1124, 1037, 1013 cm⁻¹.

ESI-HRMS *m/z* (Fragment C₁₅H₃₂NO₂):

berechnet: 258.2428 [M+H]⁺

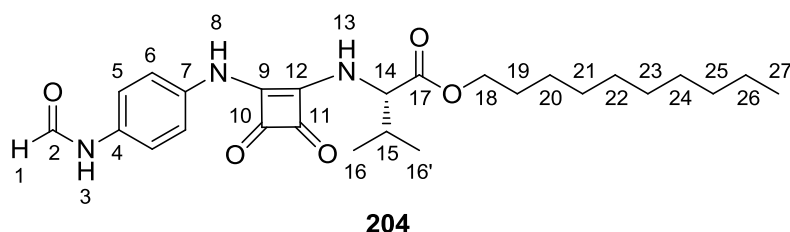
gefunden: 258.2430 [M+H]⁺

Smp. = 102.5-104.5°C

ORD (c = 1.0, CDCI₃): $[\alpha]_{589}^{20} = +8.28$; $[\alpha]_{579}^{20} = +7.19$; $[\alpha]_{546}^{20} = +10.38$;
 $[\alpha]_{436}^{20} = +19.16$; $[\alpha]_{405}^{20} = +24.95$ $[\alpha]_{365}^{20} = +35.43$

EA (C ₂₂ H ₃₉ N ₂ O ₅ S)	berechnet:	C: 61.51	H: 9.15	N: 3.26
	gefunden:	C: 61.52	H: 9.09	N: 3.15

6.3.6.5 Synthese von 3-(*N*-(4-Formamidophenyl)amino)-4-((*L*-Valin-decylester)amino)-cyclobut-3-en-1,2-dion **204**



In einem Rundkolben werden 6.01 g (24.42 mmol, 1.00 Äq.) 3-((4-Formamidophenyl)amino)-4-methoxy-cyclobut-3-en-1,2-dion **203** sowie 12.53 g (29.16 mmol, 1.19 mmol) L-Valindecylesterammoniumtosylat **185** in 60 mL DMF gelöst und mit 10 mL (72.14 mmol, 2.95 Äq.) Triethylamin versetzt. Die Reaktionslösung wird 10 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung in 240 mL dest. Wasser gegeben, wobei ein beiger Feststoff ausfällt. Dieser wird abfiltriert und am Rotationsverdampfer getrocknet. Zur weiteren Aufreinigung wird das so erhaltene Rohprodukt in EE suspendiert und für kurze Zeit zum Rückfluss erhitzt. Der nun hellbeige Feststoff wird erneut abfiltriert, mit EE gewaschen und getrocknet. (**SO-395**)

Ausbeute: 69% (7.98 g, 16.91 mmol)

 $R_F = 0.1$ (PE/EE = 1:3)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, 300 K): δ = 0.86 (t, 27-H₃), 0.92-1.06 (m, Σ 16-H₃, 16'-H₃) 1.14-1.43 (m, Σ 20-H₂, 21-H₂, 22-H₂, 23-H₂, 24-H₂, 25-H₂, 26-H₂), 1.53-1.74 (m, 19-H₂), 2.19-2.35 (m, 15-H), 3.99-4.27 (m, 18-H₂), 4.93 (dd, 14-H), 6.92 (d, 6-H_{trans}), 6.98 (d, 6-H_{cis}), 7.23

(d, 5-H₂), 7.69 (brs, 13-H_{trans}), 8.20 (brs, 13-H_{cis}), 8.29 (s, 1-H_{cis}), 8.47 (d, 1-H_{trans}), 8.95 (d, 3-H_{trans}), 9.12 (s, 8-H_{cis}), 9.28 (s, 3-H_{cis}), 9.33 (s, 8-H_{trans}) ppm.

$^3J_{5\text{trans},6\text{trans}} = 8.3 \text{ Hz}$, $^3J_{5\text{cis},6\text{cis}} = 8.3 \text{ Hz}$, $^3J_{1\text{trans},3\text{trans}} = 11.4 \text{ Hz}$.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, 300 K): $\delta = 14.21$ (27-C), 17.29, 18.83 (C-16, C-16'), 22.78, 26.02, 29.33, 29.40, 29.63, 29.64, 32.00 (Σ 20-C, 21-C, 22-C, 23-C, 24-C, 25-C, 26-C), 28.69 (19-C), 32.60 (15-C), 62.04 (14-C), 66.08 (18-C), 120.19 (6-C_{trans}), 120.63 (5-C_{trans}), 120.83 (6-C_{cis}), 122.65 (5-C_{cis}), 132.57 (4-C_{cis}), 135.13 (7-C), 135.94 (4-C_{trans}), 161.31 (2-C_{cis}), 163.36 (2-C_{trans}), 171.43 (17-C), 163.68, 163.83, 169.64, 169.87, 171.59, 182.10, 182.93, 183.10 (Σ 9-C_{trans}, 9-C_{cis}, 10-C_{trans}, 10-C_{cis}, 11-C_{trans}, 11-C_{cis}, 12-C_{trans}, 12-C_{cis}) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3248, 2926, 2854, 1795, 1741, 1690, 1597, 1310, 1212, 1145 \text{ cm}^{-1}$.

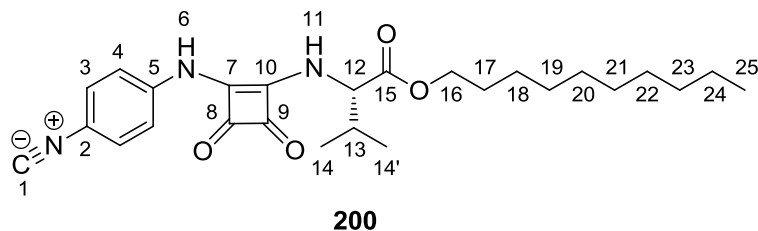
APCI-HRMS m/z (C ₂₆ H ₃₇ N ₃ O ₅):	berechnet:	472.2806 [M+H] ⁺
	gefunden:	472.2808 [M+H] ⁺

Smp. = 159-161°C

ORD (c = 1.0, CHCl₃): $[\alpha]_{589}^{20} = +112.50$; $[\alpha]_{579}^{20} = +119.36$; $[\alpha]_{546}^{20} = +142.84$;
 $[\alpha]_{436}^{20} = +364.67$

EA (C ₂₆ H ₃₇ N ₃ O ₅)	berechnet:	C: 66.22	H: 7.91	N: 8.91
	gefunden:	C: 66.01	H: 7.77	N: 8.92

6.3.6.6 Synthese von 3-(*N*-(4-Isonitriphenyl)amino)-4-((*L*-Valin-decylester)-amino)-cyclobut-3-en-1,2-dion **200**



In Anlehnung an die Literatur^[176] werden unter Schlenkbedingungen in einem ausgeheizten Zweihalskolben mit Rückflusskühler 2.68 g (5.68 mmol, 1.00 Äq.) 3-(*N*-(4-Formamidophenyl)amino)-4-((*L*-Valin-decylester)amino)-cyclobut-3-en-1,2-dion **204** in 200 mL abs. DCM gelöst und mit 2.02 g (8.50 mmol, 1.50 Äq.) Burgess-Reagenz **141** versetzt. Die Lösung wird für 4 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Lösung auf Raumtemperatur gekühlt und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das schwarze Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE/EE = 1:2) gereinigt, wonach das saubere Produkt **200** in Form eines dunkelbraunen, hochviskosen Öls erhalten wird. (SO-290, **SO-316**, SO-325, SO-396, SO-407)

Ausbeute: 65% (1.68 g, 3.70 mmol)

$R_f = 0.4$ (PE/EE = 1:3)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, 300 K): δ = 0.87 (t, 25-H₃), 0.92 (d, 14-H₃), 1.01 (d, 14'-H₃), 1.15-1.40 (m, Σ 18-H₂, 19-H₂, 20-H₂, 21-H₂, 22-H₂, 23-H₂, 24-H₂), 1.58-1.71 (m, 17-H₂), 2.19-2.32 (m, 13-H), 4.04-4.24 (m, 16-H₂), 4.93 (brs, 12-H), 7.31 (d, 3-H₂), 7.46 (d, 4-H₂), 7.56 (brs, 11-H), 9.69 (s, 6-H) ppm.

$^3J_{13,14} = 6.8$ Hz, $^3J_{13,14'} = 6.8$ Hz, $^3J_{3,4} = 8.8$ Hz.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, 300 K): δ = 14.20 (25-C), 17.27 (14-C), 18.73 (14'-C), 22.76, 25.97, 29.29, 29.38, 29.59, 29.62, 31.97 (Σ 18-C, 19-C, 20-C, 21-C, 22-C, 23-C, 24-C), 28.62 (17-C), 32.60 (13-C), 62.17 (12-C), 66.32 (16-C), 119.95 (4-C), 122.18 (2-C), 127.76 (3-C), 139.00 (5-C), 171.40 (15-C), 163.17, 164.45, 170.02, 182.56, 183.04 (Σ 1-C, 7-C, 8-C, 9-C, 10-C) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3278, 2928, 2122, 1448 cm⁻¹.

EI-MS m/z (%): 453 (100, $[M]^+$), 268 (64, $[C_{15}H_{14}N_3O_2]^+$).

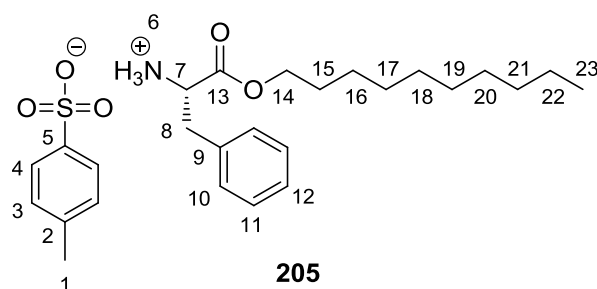
EI-HRMS m/z ($C_{26}H_{35}N_3O_4$): berechnet: 453.2622 $[M]^+$
 gefunden: 453.2620 $[M]^+$

ORD ($c = 1.0$, $CHCl_3$): $[\alpha]_{589}^{20} = +95.97$; $[\alpha]_{579}^{20} = +98.13$; $[\alpha]_{546}^{20} = +119.90$

EA ($C_{26}H_{35}N_3O_4$) berechnet: C: 68.85 H: 7.78 N: 9.26
 gefunden: C: 68.79 H: 7.90 N: 9.19

6.3.7 Monomer Synthese von 3-(*N*-(4-Isonitrilophenyl)amino)-4-((*L*-Phenylalanin-decylester)-amino)-cyclobut-3-en-1,2-dion **207**

6.3.7.1 Synthese von *L*-Phenylalanindecylesterammoniumtosylat **205**



In Anlehnung an die Literatur^{[223],[65]} werden in einem Einhalskolben mit aufgesetztem Wasserabscheider und Dimrothkühler 20.02 g (121.18 mmol, 1.10 Äq.) *L*-Phenylalanin sowie 24.98 g (131.32 mmol, 1.19 Äq.) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat **131** vorgelegt, in 500 mL Toluol suspendiert und mit 21 mL (110.12 mmol, 1.00 Äq.) *n*-Decanol versetzt. Die Mischung wird solange zum Rückfluss erhitzt, bis sich eine klare Lösung gebildet hat und kein Wasser mehr abgeschieden wird. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach zweimaliger Umkristallisation aus Essigester wird das Ammoniumtosylat **205** in Form eines farblosen Feststoffs isoliert. (SO-376)

Ausbeute: 46% (24.10 g, 50.46 mmol)

¹H-NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, 300 K): $\delta = 0.86$ (t, 23- H_3), 1.04-1.32 (m, Σ 16- H_2 , 17- H_2 , 18- H_2 , 19- H_2 , 20- H_2 , 21- H_2 , 22- H_2), 1.35-1.47 (m, 15- H_2), 3.02 (dd, 8- H_a), 3.17 (dd, 8- H_b),

3.29 (s, 1-H₃), 3.98-4.06 (m, 14-H₂), 4.27 (t, 7-H), 7.13 (d, 3-H₂), 7.19-7.38 (m, Σ 10-H₂, 11-H₂, 12-H), 7.52 (d, 4-H₂) ppm.

$^3J_{3,4} = 8.1$ Hz, $^2J_{8a,8b'} = 13.9$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d₆, 125 MHz, 300 K): $\delta = 13.90$ (23-C), 20.74 (1-C), 22.07, 25.08, 28.56, 28.66, 28.84, 28.90, 31.26 (Σ 16-C, 17-C, 18-C, 19-C, 20-C, 21-C, 22-C), 27.75 (15-C), 36.14 (8-C), 53.25 (7-C), 65.53 (14-C), 125.48 (4-C), 127.17 (12-C), 128.06 (3-C), 128.48 (11-C), 129.27 (10-C), 134.62 (9-C), 137.80 (2-C), 145.31 (5-C), 169.00 (13-C) ppm.

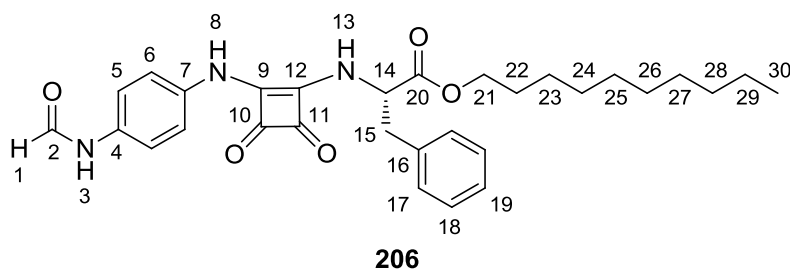
IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2920, 1737, 1509, 1209, 1174, 1125, 1036, 1012$ cm⁻¹.

ESI-HRMS m/z (Fragmentation C ₁₉ H ₃₂ NO ₂):	berechnet:	306.2428 [M+H] ⁺
	gefunden:	306.2429 [M+H] ⁺

Smp. = 114.5-118.0°C

ORD (c = 1.0, THF):	$[\alpha]_{589}^{20} = +22.24;$	$[\alpha]_{579}^{20} = +22.20;$	$[\alpha]_{546}^{20} = +27.67;$
	$[\alpha]_{436}^{20} = +50.31;$	$[\alpha]_{405}^{20} = +63.50$	$[\alpha]_{365}^{20} = +88.08$

6.3.7.2 Synthese von 3-(*N*-(4-Formamidophenyl)amino)-4-((*L*-Phenylalanin-decylester)-amino)-cyclobut-3-en-1,2-dion **206**



In einem Rundkolben werden 9.09 g (36.90 mmol, 1.00 Äq.) 3-((4-Formamidophenyl)amino)-4-methoxy-cyclobut-3-en-1,2-dion **203** sowie 21.19 g (44.35 mmol, 1.20 Äq.) *L*-Phenylalanindecylesterammoniumtosylat **205** vorgelegt und in 120 mL DMF gelöst. Weiter werden 4.4 mL (111.10 mmol, 3.01 Äq.) Triethylamin hinzugegeben und die Lösung sechs Tage bei Raumtemperatur gerührt.

Um das Produkt zu isolieren, wird die Lösung anschließend in 480 mL dest. Wasser getropft, wobei dieses ausfällt. Der Feststoff wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Zur Reinigung des Rohproduktes wird dieses in Essigester suspendiert und zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Suspension wird der Feststoff erneut abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Das Produkt **206** wird als grauer Feststoff isoliert. (SO-379)

Ausbeute: 79% (15.10 g, 29.05 mmol)

$R_F = 0.3$ (PE/EE = 1:3)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz, 300 K): $\delta = 0.84$ (t, 30- H_3), 1.10-1.30 (m, Σ 23- H_2 , 24- H_2 , 25- H_2 , 26- H_2 , 27- H_2 , 28- H_2 , 29- H_2), 1.55 („p“, 22- H_2), 3.13 (dd, 15- H_a), 3.21 (dd, 15- H_b), 4.10 (t, 21- H_2), 5.08 („q“, 14-H), 7.17 (d, 5- H_{trans}), 7.18-7.38 (m, Σ 6- H_2 , 17- H_2 , 18- H_2 , 19-H), 7.56 (d, 5- H_{cis}), 7.93 (brs, 13-H), 8.24 (d, 1- H_{cis}), 8.70 (d, 1- H_{trans}), 9.80 (s, 8-H), 10.06 (d, 3- H_{trans}), 10.13 (d, 3- H_{cis}) ppm.

$^3J_{1\text{trans},3\text{trans}} = 11.0$ Hz, $^2J_{15a,15b} = 14.0$ Hz, $^3J_{14,15a} = 7.5$ Hz, $^3J_{21,22} = 6.4$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz, 300 K): $\delta = 13.88$ (30-C), 22.05, 25.24, 28.57, 28.65, 28.88, 31.24 (Σ 23-C, 24-C, 25-C, 26-C, 27-C, 28-C, 29-C), 27.91 (22-C), 57.11 (14-C), 65.20 (21-C), 118.60 (6- C_{cis}), 118.71 (5- C_{trans}), 119.21 (6- C_{trans}), 120.07 (5- C_{cis}), 126.83 (19-C), 128.36 (18-C), 129.26 (17-C), 133.59 (4- C_{trans}), 133.64 (4- C_{cis}), 134.45 (7- C_{cis}), 134.85 (7- C_{trans}), 135.85 (16-C), 159.21 (2- C_{cis}), 162.30 (2- C_{trans}), 163.76, 167.99, 180.87, 183.19 (Σ 9-C, 10-C, 11-C, 12-C), 170.59 (20-C) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2926, 2855, 1801, 1742, 1692, 1572, 1448, 1309$ cm^{-1} .

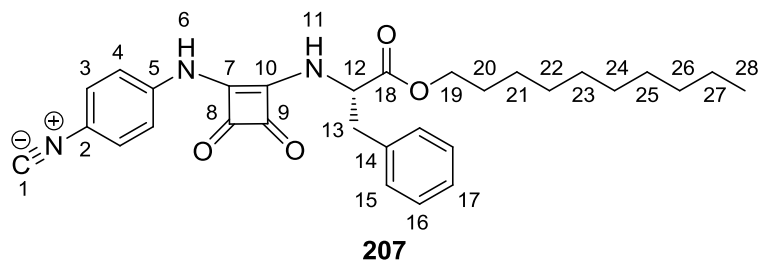
APCI-HRMS m/z ($\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5$):	berechnet:	520.2806 $[\text{M}+\text{H}]^+$
	gefunden:	520.2807 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Smp. = 238-242°C

ORD ($c = 1.0$, DMSO): $[\alpha]_{589}^{20} = +7.71$; $[\alpha]_{579}^{20} = +6.05$; $[\alpha]_{546}^{20} = +9.43$

EA ($\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5$)	berechnet:	C: 69.34	H: 7.18	N: 8.09
	gefunden:	C: 69.41	H: 7.29	N: 7.99

6.3.7.3 Synthese von 3-(*N*-(4-Isonitriphenyl)amino)-4-((*L*-Phenylalanin-decylester)-amino)-cyclobut-3-en-1,2-dion **207**



Variante 1: Dehydratisierung mittels Iod, Triphenylphosphan und Triethylamin:

Unter Schlenkbedingungen werden in Anlehnung an die Literaturvorschrift^[172] 499.90 mg (0.96 mmol, 1.00 Äq.) 3-(*N*-(4-Formamidophenyl)amino)-4-((*L*-Phenylalanin-decylester)-amino)-cyclobut-3-en-1,2-dion **206** sowie 367.50 mg (1.45 mmol, 1.51 Äq.) Iod in einem ausgeheizten Schlenkkolben vorgelegt und mit 14 mL abs. THF versetzt. Die Mischung wird mit 376.90 mg (1.44 mmol, 1.49 Äq.) Triphenylphosphan versetzt und es werden 0.4 mL (2.89 mmol, 3.00 Äq.) Triethylamin über eine Spritze zugespritzt. Die Lösung wird 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Ende der Reaktion wird überschüssiges Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und das so erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/EE = 2:1) gereinigt. Das Produkt **207** wird in Form eines rotbraunen Feststoffs erhalten. (SO-391)

Ausbeute: 42% (201.8 mg, 0.40 mmol)

Variante 2: Dehydratisierung mittels Burgess-Reagenz **141**:

In einem zweimal ausgeheizten Schlenkkolben mit aufgesetztem Rückflusskühler werden in Anlehnung an die Literatur^[176] unter Schlenkbedingungen 488.0 mg (0.94 mmol, 1.00 Äq.) 3-(*N*-(4-Formamidophenyl)amino)-4-((*L*-Phenylalanin-decylester)-amino)-cyclobut-3-en-1,2-dion **206** in 34 mL abs. THF gelöst und mit 335.7 mg (1.41 mmol, 1.50 Äq.) Burgess-Reagenz **141** versetzt. Die Lösung wird unter Rühren 16 h auf 45°C erhitzt. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE/EE = 1:1) gereinigt. Das Produkt **207** wird als hellbrauner Feststoff isoliert. (SO-389, SO-397)

Ausbeute: 58% (274.8 mg, 0.55 mmol)

R_f = 0.60 (PE/EE = 1:2)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, 300 K): δ = 0.84 (t, 28-H₃), 1.11-1.29 (m, Σ 21-H₂, 22-H₂, 23-H₂, 24-H₂, 25-H₂, 26-H₂, 27-H₂), 1.55 („p“, 20-H₂), 3.13 (dd, 13-H_a), 3.21 (dd, 13-H_b), 4.10 (t, 19-H₂), 5.08 („q“, 12-H), 7.10-7.34 (m, Σ 15-H₂, 16-H₂, 17-H), 7.47 (d, 4-H₂), 7.53 (d, 3-H₂), 8.06 (d, 11-H), 10.02 (s, 6-H) ppm.

³J_{3,4} = 8.8 Hz, ²J_{13a,13b} = 14.0 Hz, ³J_{12,13a} = 7.4 Hz, ³J_{19,20} = 6.5 Hz.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, 300 K): δ = 13.88 (28-C), 22.04, 25.24, 28.56, 28.63, 28.87, 31.22 (Σ 21-C, 22-C, 23-C, 24-C, 25-C, 26-C, 27-C), 27.89 (20-C), 57.18 (12-C), 65.27 (19-C), 118.59 (4-C), 119.87 (2-C), 126.87 (17-C), 127.61 (3-C), 128.38 (16-C), 128.27 (15-C), 135.73 (14-C), 139.90 (5-C), 163.17, 163.53, 168.67, 180.62, 183.93 (Σ 1-C, 7-C, 8-C, 9-C, 10-C), 170.45 (18-C) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3179, 2924, 2853, 2131, 1802, 1744, 1664, 1560, 1438, 1235, 1116 cm⁻¹.

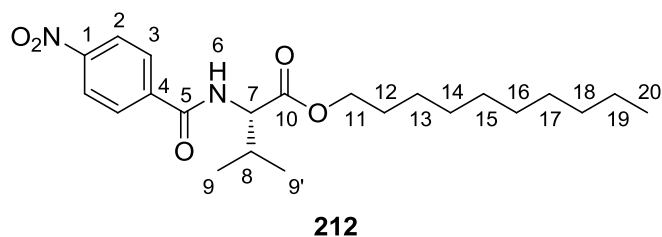
EI-MS *m/z* (%): 501 (100, [M]⁺), 316 (51.9, [C₁₉H₁₄N₃O₂]⁺).

EI-HRMS <i>m/z</i> (C ₃₀ H ₃₅ N ₃ O ₄):	berechnet:	501.2622 [M] ⁺
	gefunden:	501.2620 [M] ⁺

ORD (c = 0.25, CHCl₃): $[\alpha]_{589}^{20} = +82.78$; $[\alpha]_{579}^{20} = +81.78$; $[\alpha]_{546}^{20} = +96.65$

6.3.8 Momoner *N*-(4-Isonitrilobenzoyl)-L-Valindecylester **208**

6.3.8.1 Synthese von *N*-(4-Nitrobenzoyl)-L-Valindecylester **212**



In Anlehnung an die Literatur^[224] werden in einem Schotten-Baumann-Reaktor mit aufgesetztem Blasenähler 36.36 g (84.63 mmol, 1.00 Äq.) L-Valindecylester-ammoniumtosylat **185** mit 400 mL DCM und 600 mL gesättigter NaHCO₃-Lsg. versetzt und das 2-Phasen-Gemisch solange bei Raumtemperatur gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist. Der pH-Wert wird kontrolliert (pH~8-9) und es werden 16.23 g (85.68 mmol, 1.01 Äq.) 4-Nitrobenzoylchlorid **v061**, gelöst in 250 mL DCM, langsam über einen Tropftrichter hinzugegeben. Nachdem die Gasentwicklung erneut beendet ist, werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit je 100 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und überschüssiges Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das gelbliche, ölige Rohprodukt wird aus PE umkristallisiert und man erhält das Produkt **212** in Form eines farblosen Feststoffs. (**SO-033**)

Ausbeute: 74% (25.58 g, 62.92 mmol)

$R_f = 0.77$ (PE/EE = 1:2)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, 300 K): δ = 0.86 (t, 20-H₃), 0.99 (d, 9-H₃), 1.01 (d, 9'-H₃), 1.18-1.41 (m, Σ 13-H₂, 14-H₂, 15-H₂, 16-H₂, 17-H₂, 18-H₂, 19-H₂), 1.59-1.72 (m, 12-H₂), 2.22-2.40 (m, 8-H), 4.10-4.25 (m, 11-H₂), 4.75 (dd, 7-H), 6.79 (d, 6-H), 7.95 (d, 3-H₂), 8.27 (d, 2-H₂) ppm.

³J_{2,3} = 8.8 Hz, ³J_{6,7} = 8.5 Hz, ³J_{7,8} = 4.8 Hz, ³J_{8,9} = 6.9 Hz, ³J_{8,9'} = 6.9 Hz.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, 300 K): δ = 14.18 (20-C), 18.06 (9-C), 19.10 (9'-C), 22.76, 25.98, 29.26, 29.37, 29.58, 29.59, 31.97 (Σ 13-C, 14-C, 15-C, 16-C, 17-C, 18-C, 19-C), 28.67 (12-C), 31.76 (8-C), 57.91 (7-C), 65.95 (11-C), 123.92 (2-C), 128.39 (3-C), 139.89 (4-C), 149.85 (1-C), 165.89 (4-C), 172.07 (10-C) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3323, 2922, 2853, 1739, 1645, 1604, 1531, 1468, 1352, 1204, 1158, 1127 cm^{-1} .

EI-MS m/z (%): 406 (0.08, $[\text{M}]^+$), 221 (100, $[\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3]^+$).

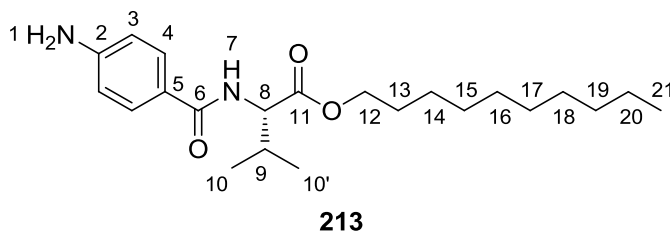
EI-HRMS m/z ($\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$):
berechnet: 406.2467 $[\text{M}]^+$
gefunden: 406.2462 $[\text{M}]^+$

Smp. = 53.5-55.0°C

ORD ($c = 1.0$, CHCl_3): $[\alpha]_{589}^{20} = +38.32$; $[\alpha]_{579}^{20} = +38.52$; $[\alpha]_{546}^{20} = +45.22$;
 $[\alpha]_{436}^{20} = +87.26$

EA ($\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$)
berechnet: C: 65.00 H: 8.43 N: 6.89
gefunden: C: 65.07 H: 8.65 N: 6.68

6.3.8.2 Synthese von *N*-(4-Aminobenzoyl)-L-Valindecylester **213**



In Anlehnung an die Literatur^[125] werden 24.57 g (60.44 mmol, 1.00 Äq.) *N*-(4-Nitrobenzoyl)-L-Valindecylester **212** in einem Gemisch aus 300 mL THF und 150 mL MeOH gelöst und die Lösung evakuiert und mit Argon begast. Anschließend werden unter Argonatmosphäre 2.64 g (2.48 mmol, 0.04 Äq.) Palladium an Aktivkohle (10%) zugegeben und die Mischung erneut evakuiert und mit Argon begast. Es wird ein Wasserstoffballon aufgesetzt, weitere dreimal evakuiert und mit Wasserstoff begast. Die Mischung wird 65 h bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssiges Palladium wird über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt, wobei das Amin **213** als farbloser Feststoff erhalten wird. (**SO-039**)

Ausbeute: 99% (22.54 g, 59.86 mmol)

$R_f = 0.40$ (PE/EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, 300 K): $\delta = 0.87$ (t, 21- H_3), 0.97 (d, 10- H_3), 0.99 (d, 10'- H_3), 1.18-1.42 (m, Σ 14- H_2 , 15- H_2 , 16- H_2 , 17- H_2 , 18- H_2 , 19- H_2 , 20- H_2), 1.59-1.72 (m, 13- H_2), 2.17-2.31 (m, 9- H), 4.02 (brs, 1- H_2), 4.09-4.24 (m, 12- H_2), 4.74 (dd, 8- H), 6.51 (d, 7- H), 6.67 (d, 3- H_2), 7.63 (d, 4- H_2) ppm.

$^3J_{3,4} = 8.6$ Hz, $^3J_{7,8} = 8.6$ Hz, $^3J_{8,9} = 4.9$ Hz, $^3J_{9,10} = 6.9$ Hz, $^3J_{9,10'} = 6.9$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz, 300 K): $\delta = 14.21$ (21-C), 18.10 (10-C), 19.13 (10'-C), 22.78, 26.01, 29.29, 29.40, 29.60, 29.62, 31.99 (Σ 14-C, 15-C, 16-C, 17-C, 18-C, 19-C, 20-C), 28.70 (13-C), 31.88 (9-C), 57.44 (8-C), 65.57 (12-C), 114.46 (3-C), 124.06 (5-C), 128.96 (4-C), 149.56 (2-C), 167.10 (6-C), 172.66 (11-C) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3444, 3331, 2923, 2853, 1732, 1633, 1505, 1297, 1184$ cm^{-1} .

EI-MS m/z (%): 376 (2.5, $[\text{M}]^+$), 191 (9.2, $[\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}]^+$), 120 (100, $[\text{C}_7\text{H}_6\text{NO}]^+$).

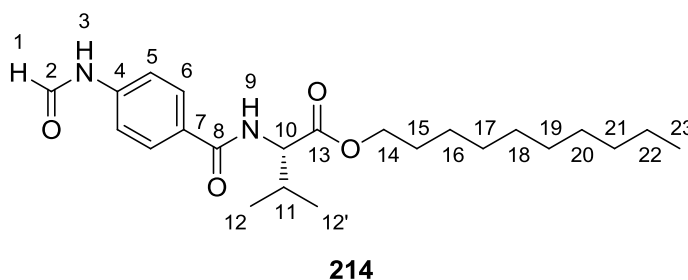
EI-HRMS m/z ($\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3$):	berechnet:	376.2726 $[\text{M}]^+$
	gefunden:	376.2701 $[\text{M}]^+$

Smp. = 142.0-143.5°C

ORD ($c = 1.0$, CHCl_3):	$[\alpha]_{589}^{20} = +41.22;$	$[\alpha]_{579}^{20} = +41.42;$	$[\alpha]_{546}^{20} = +48.42;$
	$[\alpha]_{436}^{20} = +94.24$	$[\alpha]_{405}^{20} = +116.87$	

EA ($\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3$)	berechnet:	C: 70.18	H: 9.64	N: 7.44
	gefunden:	C: 70.29	H: 9.76	N: 7.36

6.3.8.3 Synthese von *N*-(4-Formamidobenzoyl)-L-Valindecylester **214**



In Anlehnung an die Literatur^[170] werden 21.79 g (57.87 mmol, 1.00 Äq.) *N*-(4-Aminobenzoyl)-L-Valindecylester **213** in 50 mL konz. Ameisensäure (95%) gelöst und die Lösung für 16.5 h bei 60°C gerührt. Nach Ende der Reaktion wird die Lösung in dest. Wasser gegeben, wobei ein farbloser Feststoff ausfällt. Dieser wird durch Zugabe von DCM wieder in Lösung gebracht. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nochmals mit Wasser sowie ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und überschüssiges Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Zur weiteren Aufreinigung wird das gelbe, wachsartige Rohprodukt in Petrolether suspendiert und zum Rückfluss erhitzt, wobei sich helle Kristalle bilden die heiß filtriert werden. Dieses Vorgehen wird nochmals wiederholt, sodass das Produkt **214** in Form eines farblosen Feststoffs erhalten wird. (SO-041)

Ausbeute: 94% (22.00 g, 54.37 mmol)

$R_F = 0.22$ (PE/EE = 1:2)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, 300 K): δ = 0.88 (t, 23-H₃), 0.99 (d, 12-H₃), 1.01 (d, 12'-H₃), 1.19-1.45 (m, Σ 16-H₂, 17-H₂, 18-H₂, 19-H₂, 20-H₂, 21-H₂, 22-H₂), 1.62-1.70 (m, 15-H₂), 2.21-2.36 (m, 11-H), 4.07-4.26 (m, 14-H₂), 4.67-4.81 (m, 10-H), 6.64 (d, 9-H), 7.14 (d, 5-H_{trans}), 7.64 (d, 5-H_{cis}), 7.74 (brs, 3-H_{cis}), 7.78 (d, 6-H_{cis}), 7.82 (d, 6-H_{trans}), 8.09 (d, 3-H_{trans}), 8.41 (d, 1-H_{cis}), 8.80 (d, 1-H_{trans}) ppm.

³J_{1trans,3trans} = 11.2 Hz, ³J_{5trans,5trans} = 8.5 Hz, ³J_{5cis,6cis} = 8.6 Hz.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, 300 K): δ = 14.23 (23-C), 18.12 (12-C), 19.16 (12'-C), 22.81, 26.03, 29.31, 29.42, 29.62, 29.64, 32.02 (Σ 16-C, 17-C, 18-C, 19-C, 20-C, 21-C, 22-C), 28.72 (15-C), 31.85 (11-C), 57.71 (10-C), 65.79 (14-C), 117.87 (5-C_{trans}), 119.61 (5-C_{cis}), 128.38

(6-C_{cis}), 129.11 (6-C_{trans}), 130.28 (7-C_{cis}), 130.84 (7-C_{trans}), 140.02 (4-C_{trans}), 140.23 (4-C_{cis}), 159.12 (2-C_{cis}), 161.76 (2-C_{trans}), 166.37 (8-C_{trans}), 166.70 (8-C_{cis}) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3306, 2956, 2921, 2852, 1744, 1679, 1634, 1611, 1518, 1466, 1404, 1248, 1183, 1144 cm⁻¹.

EI-MS m/z (%): 404 (0.83, [M]⁺), 219 (33.33, [C₁₂H₁₅N₂O₂]⁺), 164 (33.33, [C₈H₈N₂O₂]⁺), 148 (100, [C₈H₆NO₂]⁺).

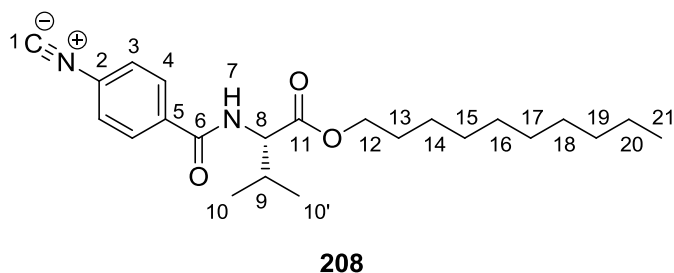
EI-HRMS m/z (C ₂₃ H ₃₆ N ₂ O ₄):	berechnet:	404.2675 [M] ⁺
	gefunden:	404.2651 [M] ⁺

Smp. = 118.5-120.5°C

ORD (c = 1.0, CHCl ₃):	$[\alpha]_{589}^{20} = + 42.96;$	$[\alpha]_{579}^{20} = + 43.31;$	$[\alpha]_{546}^{20} = + 52.44;$
	$[\alpha]_{436}^{20} = + 98.71;$	$[\alpha]_{405}^{20} = + 126.23$	$[\alpha]_{365}^{20} = + 187.78$

EA (C ₂₃ H ₃₆ N ₂ O ₄)	berechnet:	C: 68.29	H: 8.97	N: 6.92
	gefunden:	C: 68.19	H: 8.93	N: 6.93

6.3.8.4 Synthese von *N*-(4-Isonitrilbenzoyl)-L-Valindecylester **208**



In Anlehnung an die Literatur^[171] werden unter Schlenkbedingungen 12.00 g (29.66 mmol, 1.00 Äq.) *N*-(4-Formamidobenzoyl)-L-Valindecylester **214** in 290 mL absolutiertem Dichlormethan gelöst und die Lösung im Eisbad auf 0°C gekühlt. Unter Kühlung werden nun 33 mL (238.07 mmol, 8.03 Äq.) frisch destilliertes Triethylamin, sowie 7.4 mL (79.35 mmol, 2.67 Äq.) Phosphoroxychlorid zugegeben. Es wird nun 18 h bei RT gerührt, wobei sich die zunächst klare Lösung dunkelbraun verfärbt.

Nach Ende der Reaktion wird bei 0°C dasselbe Volumen ges. NaHCO₃-Lösung zugegeben und das Zweiphasengemisch solange gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und überschüssiges Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das schwarze, ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE/EE = 6:1) gereinigt, wodurch das saubere Produkt **208** in Form eines grüngelblichen Öls isoliert wird, welches nach längerer Zeit kristallisiert. (SO-088)

Ausbeute: 61% (6.98 g, 18.06 mmol)

$R_F = 0.79$ (PE/EE = 1:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, 300 K): δ = 0.86 (t, 21-H₃), 0.97 (d, 10-H₃), 0.99 (d, 10'-H₃), 1.17-1.42 (m, Σ 14-H₂, 15-H₂, 16-H₂, 17-H₂, 18-H₂, 19-H₂, 20-H₂), 1.57-1.71 (m, 13-H₂), 2.22-2.33 (m, 9-H), 4.09-4.22 (m, 12-H₂), 4.73 (dd, 8-H), 6.72 (d, 7-H), 7.42 (d, 3-H₂), 7.83 (d, 4-H₂) ppm.

³J_{3,4} = 8.6 Hz, ³J_{7,8} = 8.5 Hz, ³J_{8,9} = 4.8 Hz, ³J_{9,10} = 6.9 Hz, ³J_{9,10'} = 6.9 Hz.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, 300 K): δ = 14.17 (21-C), 18.04 (10-C), 19.08 (10'-C), 22.74, 25.95, 29.23, 29.35, 29.56, 29.57, 31.95 (Σ 14-C, 15-C, 16-C, 17-C, 18-C, 19-C, 20-C), 28.64 (13-C), 31.72 (9-C), 57.77 (8-C), 65.83 (12-C), 126.70 (3-C), 128.50 (4-C), 129.08 (2-C), 135.12 (5-C), 165.63 (6-C), 166.90 (1-C), 172.16 (11-C) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3326, 2917, 2851, 2129, 1727, 1640, 1537, 1374, 1214, 1081 cm⁻¹.

EI-MS m/z (%): 386 (0.97, [M]⁺), 201 (100.0, [C₁₂H₁₃N₂O₂]⁺), 130 (46.1, [C₈H₄NO]⁺).

EI-HRMS m/z (C ₂₃ H ₃₄ N ₂ O ₃):	berechnet:	386.2564 [M] ⁺
	gefunden:	386.2563 [M] ⁺

Smp. = 36°C

ORD (c = 1.0, CHCl₃): $[\alpha]_{589}^{20} = + 41.99$; $[\alpha]_{579}^{20} = + 41.54$; $[\alpha]_{546}^{20} = + 48.73$;
 $[\alpha]_{436}^{20} = + 364.67$

EA (C₂₃H₃₄N₂O₃)

berechnet: C: 71.47

H: 8.87

N: 7.25

gefunden: C: 71.45

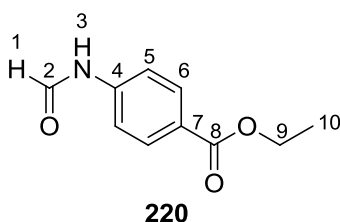
H: 8.76

N: 7.11

6.4 Synthese achiraler Monomere

6.4.1 Monomer 4-Isocyano-Ethylbenzoat 218

6.4.1.1 Synthese von 4-Formamido-Ethylbenzoat 220



In Anlehnung an die Literatur^[170] werden 3.00 g (18.16 mmol, 1.00 Äq.) 4-Amino-Ethylbenzoat **219** in 20 mL konz. Ameisensäure gelöst und 20 h bei 60°C gerührt. Die Mischung wird in 300 mL dest. Wasser gegeben, wobei ein farbloser Feststoff ausfällt. Dieser wird abfiltriert, mit dest. Wasser neutral gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die NMR-Daten des entsprechen denen der Literatur.^[204] (**SO-118**)

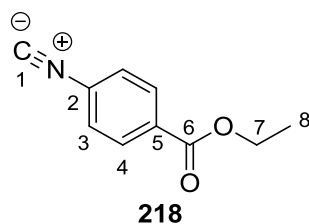
Ausbeute: 99% (3.48 g, 330.08 mmol)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, 300 K): δ = 1.30 (t, 10-H₃), 4.28 (q, 9-H₂), 7.31 (d, 6-H_{trans}), 7.71 (d, 6-H_{cis}), 7.89 (d, 5-H_{cis}), 7.92 (d, 5-H_{cis}), 8.35 (d, 1-H_{cis}), 8.96 (d, 1-H_{trans}), 10.43 (d, 3-H_{trans}), 10.50 (s, 3-H_{cis}) ppm.

³J_{1trans,3trans} = 10.7 Hz, ³J_{5cis,6cis} = 8.7 Hz, ³J_{5trans,6trans} = 8.5 Hz, ³J_{9,10} = 7.1 Hz.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, 300 K): δ = 14.15 (10-C), 60.42 (9-C), 116.41 (5-C_{trans}), 118.60 (5-C_{cis}), 124.56 (4-C_{trans}), 124.65 (4-C_{cis}), 130.29 (6-C_{cis}), 130.69 (6-C_{trans}), 142.40 (7-C_{cis}), 142.87 (7-C_{trans}), 160.06 (2-C_{cis}), 162.48 (2-C_{trans}), 165.20 (8-C) ppm.

6.4.1.2 Synthese von 4-Isocyano-Ethylbenzoat **218**



In Anlehnung an die Literatur^[171] werden unter Schlenk-Bedingungen 2.56 g (13.256 mmol, 1.00 Äq.) 4-Formamido-Ethylbenzoat **220** in 100 mL abs. Dichlormethan gelöst und die Lösung im Eisbad auf 0°C gekühlt. Anschließend werden aufeinanderfolgend 15 mL (108.21 mmol, 8.17 Äq.) frisch destilliertes Triethylamin sowie 3.5 mL (37.55 mmol, 2.83 Äq.) Phosphoroxychlorid hinzugegeben. Die Lösung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 28 h gerührt. Nach Ende der Reaktion wird die Lösung langsam bei 0°C in dasselbe Volumen einer gesättigten NaHCO₃-Lsg. gegeben und solange gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr zu sehen ist. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Produkt über eine Kieselgelfritte mit DCM eluiert. Das Produkt wird in Form eines dunkelgrünen Öls, welches langsam kristallisiert, isoliert. Die NMR-Daten des entsprechen denen der Literatur.^[172] (**SO-459**)

Ausbeute: 95% (2.21 g, 12.61 mmol)

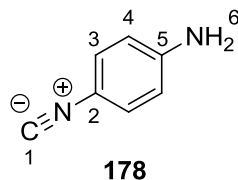
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, 300 K): δ = 1.39 (t, 8-H₃), 4.39 (q, 7-H₂), 7.43 (d, 3-H₂), 8.08 (d, 4-H₂) ppm.

³J_{3,4} = 8.5 Hz, ³J_{7,8} = 7.1 Hz.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, 300 K): δ = 14.37 (8-C), 61.70 (7-C), 126.52 (4-C), 130.00 (2-C), 130.92 (3-C), 131.45 (5-C), 165.10 (6-C) ppm.

6.4.2 Monomer 1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(4-Isocyanophenyl)-Thioharnstoff 209

6.4.2.1 Synthese von *N*-(4-Aminophenyl)-Isonitril **178**



Gemäß der Literatur^[193] werden 10.01 g (92.58 mmol, 1.00 Äq.) Diaminobenzol **183** in 40mL EtOH und 130mL CHCl₃ suspendiert. Eine Lösung aus 67.09 g (1.20 mol, 12.91 Äq.) KOH in 270 mL dest. Wasser wird langsam zugegeben und die Mischung für 3 h zum Rückfluss erhitzt. Die organische Phase wird abgetrennt und der Rückstand zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit dest. Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das braune kristalline Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt. Das Produkt **178** wird als gelber FS erhalten. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[193] (SO-223, SO-413, SO-419)

Ausbeute: 47% (5.14 g, 43.51 mmol)

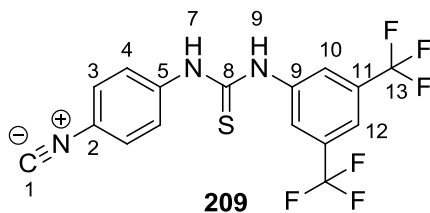
$R_f = 0.45$ (PE/EE = 1:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, 300 K): $\delta = 3.92$ (brs, 6-H₂), 6.58 (d, 4-H₂), 7.14 (d, 3-H₂) ppm.

$^3J_{3,4} = 8.6$ Hz.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, 300 K): $\delta = 114.84$ (4-C), 117.14 (2-C), 127.70 (3-C), 147.43 (5-C), 161.43 (1-C) ppm.

6.4.2.2 Synthese von 1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(4-Isonitrophenyl)Thioharnstoff **209**



Unter Schlenkbedingungen werden 896.80 mg (7.59 mmol, 1.00 Äq.) *N*-(4-Aminophenyl)-Isonitril **178** und 2.54 g (9.38 mmol, 1.24 Äq.) 3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl-Isothiocyanat **122** in 24.5 mL abs. THF gelöst und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/EE = 4:1) gereinigt. Das Produkt **209** wird als brauner Feststoff isoliert. (SO-420, **SO-423**)

Ausbeute: 60% (1.78 g, 4.58 mmol)

$R_F = 0.16$ (PE/EE = 4:1)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz, 300 K): $\delta = 7.56$ (d, 3- H_2), 7.62 (d, 4- H_2), 7.81 (s, 12-H), 8.24 (s, 10- H_2), 10.37 (s, 8-H), 10.464 (s, 6-H) ppm.

$^3J_{3,4} = 8.9$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz, 300 K): $\delta = 117.17$ (12-C), 121.77 (2-C), 123.16 (q, 13-C), 123.61 (10-C), 124.24 (4-C), 126.83 (3-C), 130.11 (q, 11-C), 140.01 (5-C), 141.52 (9-C), 179.94 (7-C) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- d_6 , 470 MHz, 300 K): $\delta = -61.67$ (13-F) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2140, 1557, 1335, 1271, 1175, 1120$ cm^{-1} .

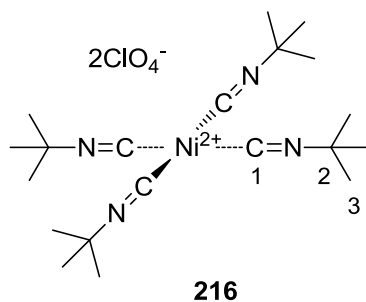
EI-MS m/z (%): 389 (14, $[\text{M}]^+$), 271 (49, $[\text{C}_9\text{H}_3\text{F}_6\text{NS}]^+$), 229 (100, $[\text{C}_8\text{H}_5\text{F}_6\text{N}]^+$), 160 (18, $[\text{C}_8\text{H}_4\text{N}_2]^+$), 188 (12 $[\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2]^+$).

EI-HRMS m/z ($\text{C}_{16}\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_3\text{S}$):	berechnet:	389.0416 $[\text{M}]^+$
	gefunden:	389.0404 $[\text{M}]^+$

Smp. = 148°C

6.5 Synthese des Initiator-Komplexes

6.5.1 Synthese von Tetrakis(*t*-Butylisocyanid)nickel(II)-perchlorat **216**



Gemäß der Literatur^{[203],[118]} werden 1.12 g (3.05 mmol; 1.00 Äq.) Nickel(II)perchlorat-Hexahydrat **55** in 60 mL einer 1:1-Mischung aus EtOH (96%) und Diethylether gelöst und bei 0°C mit 0.99 g (11.94 mmol; 3.92 Äq.) *t*-Butyl-Isonitril **215** versetzt. Bei Zugabe färbt sich die zunächst grüne Lösung direkt gelb und es bildet sich ein gelber Feststoff. Das Gemisch wird für 1.5 h bei 0°C gerührt und der gebildete Komplex anschließend abzentrifugiert. Die überstehende Lösung wird abdekantiert und der Rückstand noch einmal in einer EtOH/Diethylether 1:1-Mischung und zweimal in kaltem Diethylether aufgeschlämmt und zentrifugiert. Der so erhaltene Rückstand wird im Vakuum getrocknet und der Komplex **216** wird in Form eines farblos bis gelblichen Feststoffs isoliert. Durch Trocknen im Hochvakuum oder fünfminütiges Durchspülen mit trockenem Argon wird gebundenes Komplexwasser entfernt und man erhält den vollständig dehydratisierten Komplex **216**. Dieser Prozess ist reversibel. Die NMR-analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[118] (SO-002; SO-040)

Ausbeute: 91% (1.63 g, 2.76 mmol, Lit.^[118] 92%)

¹H-NMR (Acetonitril-d₃, 300 MHz, 300 K): δ = 1.58 (s, 3-H) ppm.

¹³C-NMR (Acetonitril-d₃, 75 MHz, 300 K): δ = 29.53 (3-C), 62.70 (2-C) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3439, 2997, 2923, 2255, 2021, 1491, 1458, 1378, 1243, 1190, 1094 cm⁻¹.

6.6 Polymerisationen zu Polyarylisonitrilen

6.6.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Homopolymerisation von chiralen Arylisonitril-monomeren mittels $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ als Katalysator (AAV 4)

Gemäß der Literatur^{[125],[121]} wird in einem dreimal ausgeheiztem Schlenkkolben und unter trockener Argon-Atmosphäre das entsprechende Monomer (1.00 Äq.) in dem jeweils verwendeten, absolutiertem Lösemittel (0.1 M) gelöst. Parallel wird ebenfalls in einem dreimal ausgeheizten Schlenkkolben $\text{Ni(II)Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.01 Äq.) in absolutiertem Ethanol (0.1 M) gelöst. Um Einwaage-Ungenauigkeiten zu kompensieren wird hierzu eine Stammlösung angesetzt und das entsprechende Volumen entnommen. Zur Initiierung der Polymerisation wird diese Lösung, mittels einer Spritze, schnell zur der Monomerlösung zugespritzt. Die Polymerisationslösung wird bei Raumtemperatur gerührt und das vollständige Abreagieren des Monomers mittels Dünnschichtchromatographie bestätigt. Zur Isolierung und Reinigung des Polymers wird die Lösung via Pasteur-Pipette in das 10-fache Volumen Methanol getropft und das ausfallende Polymer durch Zentrifugation oder Filtration isoliert und am Rotationsverdampfer getrocknet. Es wird erneut im entsprechendem Lösemittel gelöst und nochmals im 10-fachen Volumen Methanol gefällt. Nach erneuter Isolation und Trocknung wird das Polymer wahlweise in Benzol, *t*-Butanol, DMSO oder Dioxan gelöst und durch Lyophilisierung getrocknet.

6.6.1.1 Polymerisation von (*R*)-*N*-(1-(4-Isocyanophenyl)ethyl)-2,2,2-Trifluoracetamid **116**

Nach **AAV 4** werden 1.00 g (4.12 mmol, 1.00 Äq.) (*R*)-*N*-(1-(4-Isocyanophenyl)ethyl)-2,2,2-Trifluoracetamid **116** in 41 mL abs. THF durch Zuspitzen von 12.24 mg (41.29 μmol , 0.01 Äq.) $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ in 0.4 mL abs. Ethanol initiiert. Nach 46 h Rühren bei Raumtemperatur wird das Polymer in Abweichung zu **AAV 4** nicht in Methanol gefällt, sondern die Lösung wird zunächst mit 20 mL MeOH gequench und anschließend in 550 mL Petrolether gefällt. Das Polymer poly-**116** wird isoliert, getrocknet und anschließend aus DMSO lyophilisiert, wonach 939 mg (94%) in Form eines grünen Feststoffs isoliert werden. (**SO-193**)

GPC: $M_n = 3.75 \cdot 10^5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $M_w = 7.98 \cdot 10^5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ PDI: 2.13

ORD ($c = 0.01$, THF): $[\alpha]_{589}^{20} = +202.25$; $[\alpha]_{579}^{20} = +329.24$; $[\alpha]_{546}^{20} = +230.47$

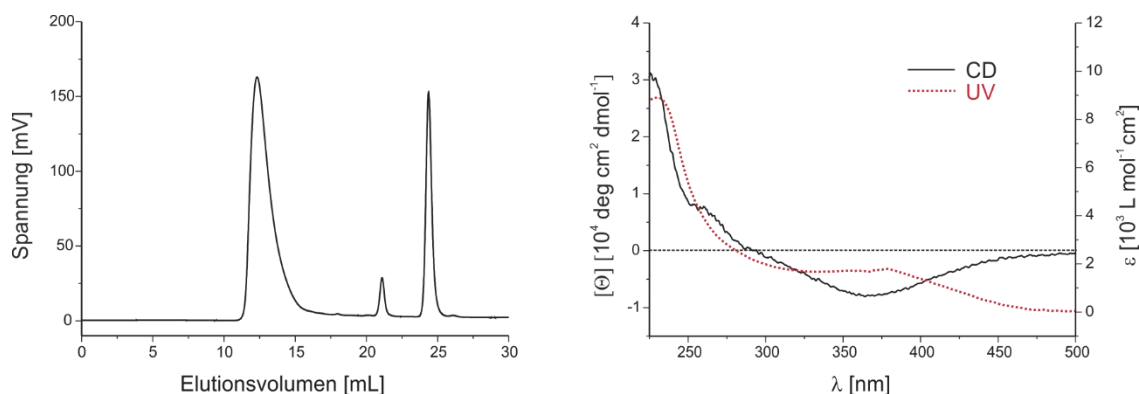


Abbildung 6-1: GPC-Chromatogramm (links, Eluent THF/0.1 w-% TBAB) und CD- und UV/Vis-Spektrum (rechts, 9.11 mg/100 mL THF) von poly-**116**.

6.6.1.2 Polymerisation von IN-L-Lysin(3,5-Bis-TFM-SQU)-decylester **169** in DCM

Nach **AAV 4** werden 1.12 g (1.55 mmol, 1.00 Äq.) IN-L-Lysin(3,5-Bis-TFM-SQU)-decylester **169**, gelöst in 15.5 mL abs. DCM, durch Zuspritzen von 3.69 mg (15.53 μ mol, 0.01 Äq.) $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, gelöst in 0.16 mL abs. Ethanol, initiiert. Nach drei Tagen Rühren bei Raumtemperatur ist ein Feststoff ausgefallen. Das Gemisch wird am Rotationsverdampfer eingengt, in 15 mL THF aufgenommen und die Lösung in 150 mL MeOH getropft um das Polymer zu fällen. Das Polymer wird isoliert, getrocknet und der Fällungsvorgang noch einmal wiederholt. Da das Polymer sowohl in allen gängigen Lösemitteln unlöslich ist, wird nicht lyophilisiert. Es werden 974 mg (87%) des Polymers poly-**169**_{DCM} in Form eines schwarzen Feststoffs erhalten. Es wird nicht annealt. (**SO-350**)

GPC: $M_n = 7.17 \cdot 10^5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $M_w = 9.01 \cdot 10^5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ PDI: 1.26

ORD (c = 0.01, THF): $[\alpha]_{589}^{20} = +88.23$; $[\alpha]_{579}^{20} = -9.80$; $[\alpha]_{546}^{20} = +215.67$

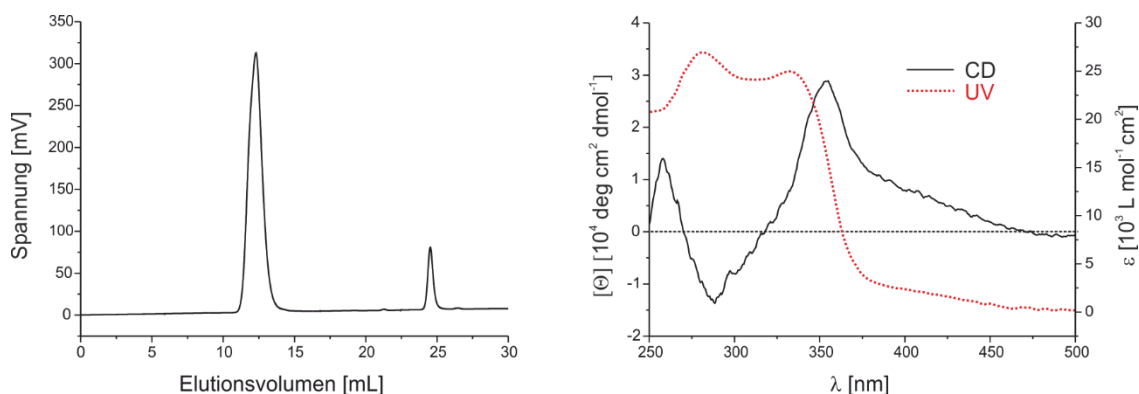


Abbildung 6-2: GPC-Chromatogramm (links, Eluent THF/0.1 w-% TBAB) und CD- und UV/Vis-Spektrum (rechts, 4.88 mg/50 mL THF) von poly-**169**_{DCM}.

6.6.1.3 Polymerisation von IN-L-Lysin(3,5-Bis-TFM-SQU)-decylester **169** in THF

Nach **AAV 4** werden 0.98 g (1.36 mmol, 1.00 Äq.) IN-L-Lysin(3,5-Bis-TFM-SQU)-decylester **169**, gelöst in 14.0 mL abs. THF, durch Zuspritzen von 3.23 mg (13.59 μmol , 0.01 Äq.) $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, gelöst in 0.14 mL abs. Ethanol, initiiert. Nach drei Tagen Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung in 150 mL Methanol getropft um das Polymer zu fällen. Das Polymer wird isoliert, getrocknet und durch ein weiteres Mal Fällern aus THF in Methanol gereinigt. Da das Polymer sowohl in Benzol als auch in *t*-Butanol unlöslich ist, wird nicht lyophilisiert. Es werden 883 mg (90%) des Polymers poly-**169**_{THF} in Form eines schwarzen Feststoffs erhalten. Es wird nicht annealt. (**SO-351**)

GPC: $M_n = 8.03 \cdot 10^5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $M_w = 9.38 \cdot 10^5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ PDI: 1.17

ORD ($c = 0.01$, THF): $[\alpha]_{589}^{20} = -40.95$; $[\alpha]_{579}^{20} = -163.81$; $[\alpha]_{546}^{20} = +20.48$

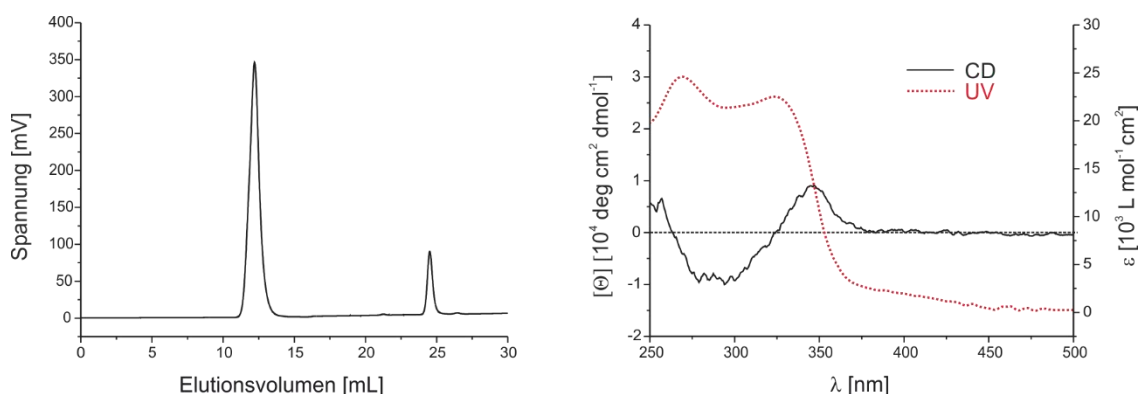


Abbildung 6-3: GPC-Chromatogramm (links, Eluent THF/0.1 w-% TBAB) und CD- und UV/Vis-Spektrum (rechts, 4.98 mg/50 mL THF) von poly-**169**_{THF}.

6.6.1.4 Polymerisation von 3-(*N*-(4-Isonitriphenyl)amino)-4-((*L*-Valin-decylester)-amino)-cyclobut-3-en-1,2-dion **200** in DCM

Nach AAV 4 werden 1.56 g (3.44 mmol, 1.00 Äq.) 3-(*N*-(4-Isonitriphenyl)amino)-4-((*L*-Valin-decylester)-amino)-cyclobut-3-en-1,2-dion **200**, gelöst in 34.0 mL abs. DCM, durch Zuspritzen von 8.17 mg (34.37 μ mol, 0.01 Äq.) $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ in 0.33 mL abs. Ethanol initiiert. Nach drei Tagen Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung am Rotationsverdampfer eingeeengt, der Rückstand in THF aufgenommen und in das 10-fache Volumen einer MeOH/H₂O-Mischung (v/v 3/1) gegeben. Das nun ausfallende Polymer wird isoliert, getrocknet und durch ein weiteres Mal Fällern gereinigt. Es wird aus Benzol lyophilisiert, wonach 1.42 g (91%) des Polymers poly-**200**_{DCM} in Form eines braunen, Feststoffs isoliert werden. Es wird sechs Tage bei 100°C in Toluol annealt. (SO-318)

GPC: $M_n = 9.06 \cdot 10^5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $M_w = 4.82 \cdot 10^6 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ PDI: 5.33

ORD ($c = 0.01$, CHCl_3): $[\alpha]_{589}^{20} = +797.62$; $[\alpha]_{579}^{20} = +748.98$; $[\alpha]_{546}^{20} = +1308.29$

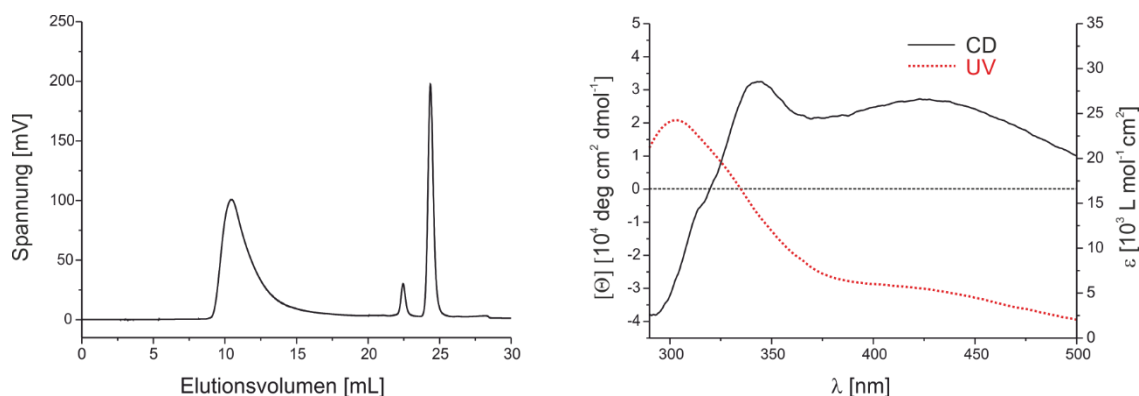


Abbildung 6-4: GPC-Chromatogramm (links, Eluent THF/0.1 w-% TBAB) und CD- und UV/Vis-Spektrum (rechts, 5.14 mg/50 mL Toluol) von poly-**200**_{DCM}.

6.6.1.5 Polymerisation von 3-(*N*-(4-Isonitriphenyl)amino)-4-((*L*-Valin-decylester)-amino)-cyclobut-3-en-1,2-dion **200** in THF

Nach AAV 4 werden 1.17 g (2.58 mmol, 1.00 Äq.) 3-(*N*-(4-Isonitriphenyl)amino)-4-((*L*-Valin-decylester)-amino)-cyclobut-3-en-1,2-dion **200**, gelöst in 26.0 mL abs. THF, durch Zuspritzen von 6.12 mg (25.75 μ mol, 0.01 Äq.) $\text{Ni(II)Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ in 0.26 mL abs. Ethanol initiiert. Nach 17 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung zum Fällern des Polymers in das 10-fache Volumen einer MeOH/H₂O-Mischung (v/v 3/1) gegeben.

Das Polymer wird isoliert, getrocknet und durch ein weiteres Mal Fällern gereinigt. Das Polymer wird aus *t*-Butanol lyophilisiert, wonach 0.85 g (70%) des Polymers poly-**200**_{THF} in Form eines braunen, Feststoffs isoliert werden. Es wird 11 Tage bei 100°C in Toluol annealt. (SO-326)

GPC: $M_n = 3.58 \cdot 10^6 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $M_w = 1.02 \cdot 10^7 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ PDI: 2.85

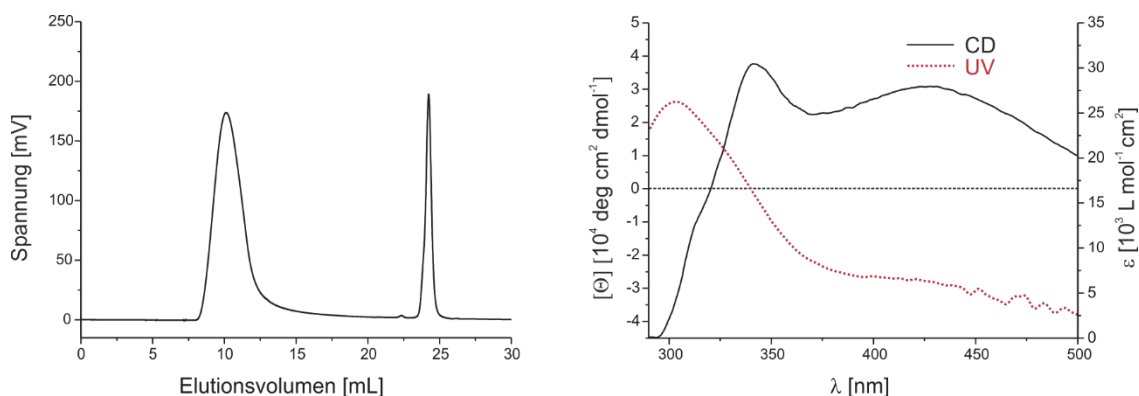


Abbildung 6-5: GPC-Chromatogramm (links, Eluent THF/0.1 w-% TBAB) und CD- und UV/Vis-Spektrum (rechts, 5.13 mg/50 mL Toluol) von poly-**200**_{THF}.

6.6.1.6 Polymerisation von 3-(*N*-(4-Isonitrilphenyl)amino)-4-((*L*-Phenylalanin-decylester)-amino)-cyclobut-3-en-1,2-dion **207** in DCM

Nach **AAV 4** werden 194.40 mg (0.39 mmol, 1.00 Äq.) 3-(*N*-(4-Isonitrilphenyl)amino)-4-((*L*-Phenylalanin-decylester)-amino)-cyclobut-3-en-1,2-dion **207**, gelöst in 4 mL abs. DCM, durch Zuspritzen von 0.92 mg (3.88 μmol, 0.01 Äq.) NiCl₂·6H₂O in 40 μL abs. Ethanol initiiert. Nach 20 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung zum Fällern des Polymers in das 20-fache Volumen einer MeOH/H₂O-Mischung (v/v 3/1) gegeben. Das Polymer wird isoliert, getrocknet und durch ein weiteres Mal Fällern gereinigt. Das Polymer wird aus Dioxan lyophilisiert, wonach 161.9 mg (83%) des Polymers poly-**207**_{DCM} in Form eines braunen, Feststoffs isoliert werden. Es wird nicht annealt. (SO-403)

GPC: $M_n = 2.87 \cdot 10^5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $M_w = 1.13 \cdot 10^6 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ PDI: 3.95

ORD ($c = 0.01$, CHCl₃): $[\alpha]_{589}^{20} = +1081.42$; $[\alpha]_{579}^{20} = +1071.36$; $[\alpha]_{546}^{20} = +1770.52$

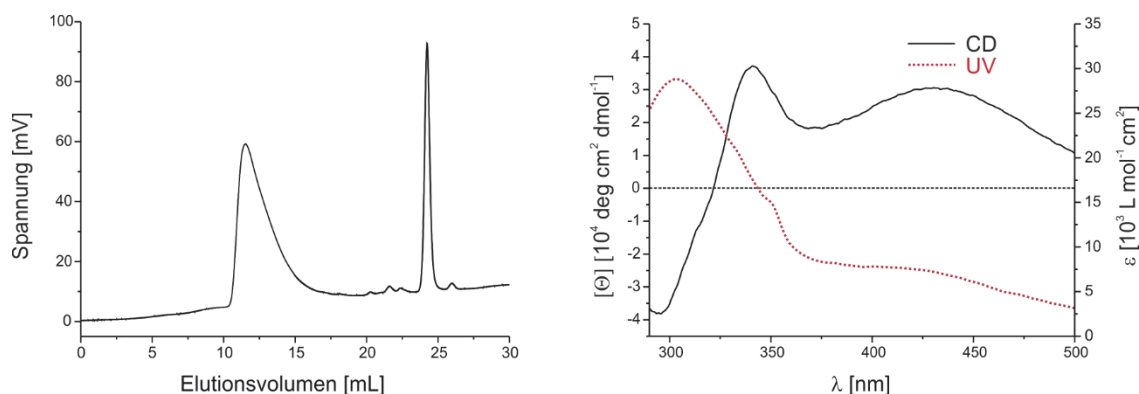


Abbildung 6-6: GPC-Chromatogramm (links, Eluent THF/0.1 w-% TBAB) und CD- und UV/Vis-Spektrum (rechts, 5.02 mg/50 mL Toluol) von poly-**207**_{DCM}.

6.6.1.7 Polymerisation von 3-(*N*-(4-Isonitriropheenyl)amino)-4-((*L*-Phenylalanin-decylester)-amino)-cyclobut-3-en-1,2-dion **207** in THF

Nach **AAV 4** werden 149.10 mg (0.30 mmol, 1.00 Äq.) 3-(*N*-(4-Isonitriropheenyl)amino)-4-((*L*-Phenylalanin-decylester)-amino)-cyclobut-3-en-1,2-dion **207**, gelöst in 3 mL abs. THF, durch Zuspitzen von 0.71 mg (2.97 μmol , 0.01 Äq.) $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ in 30 μL abs. Ethanol initiiert. Nach 20 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung zum Fällern des Polymers in das 20-fache Volumen einer MeOH/ H_2O -Mischung (v/v 3/1) gegeben. Das Polymer wird isoliert, und getrocknet. Da das Polymer nicht so gut fällt, wird auf einen weiteren Fällungsvorgang verzichtet. Das Polymer wird aus Dioxan lyophilisiert, wonach 97.2 mg (65%) des Polymers poly-**207**_{THF} in Form eines braunen, Feststoffs isoliert werden. Es wird nicht annealt. (**SO-404**)

GPC: $M_n = 3.45 \cdot 10^4 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $M_w = 1.36 \cdot 10^5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ PDI: 3.94

ORD ($c = 0.01$, CHCl_3): $[\alpha]_{589}^{20} = +1013.86$; $[\alpha]_{579}^{20} = +1003.92$; $[\alpha]_{546}^{20} = +1709.64$

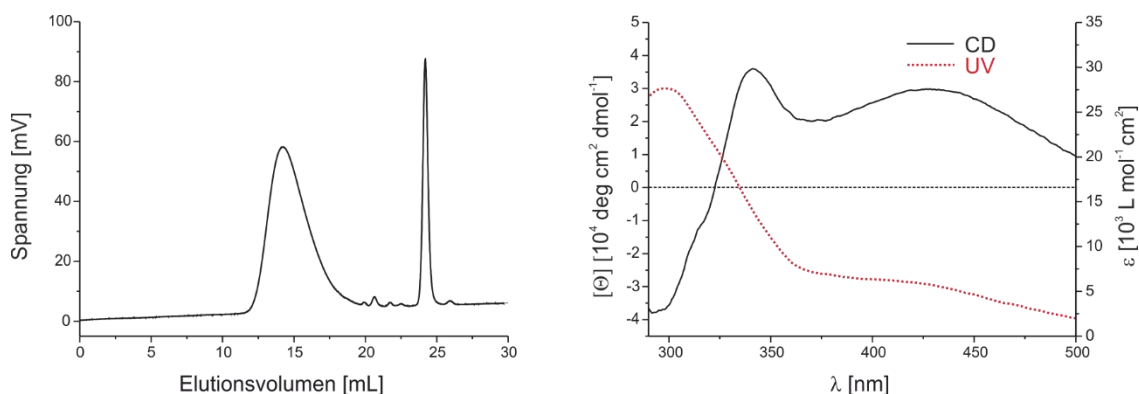


Abbildung 6-7: GPC-Chromatogramm (links, Eluent THF/0.1 w-% TBAB) und CD- und UV/Vis-Spektrum (rechts, 4.90 mg/50 mL Toluol) von poly-**207**_{THF}.

6.6.1.8 Polymerisation von *N*-(4-Isonitrilobenzoyl)-L-Valindecylester **208** in THF

Nach **AAV 4** werden 302.09 mg (0.78 mmol, 1.00 Äq.) *N*-(4-Isonitrilobenzoyl)-L-Valindecylester **208**, gelöst in 7.8 mL abs. THF, durch Zuspritzen von 1.86 mg (7.82 μmol, 0.01 Äq.) NiCl₂·6H₂O in 77 μL abs. Ethanol initiiert. Nach 17 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung zum Fällern des Polymers in das 10-fache Volumen MeOH gegeben. Das Polymer wird isoliert, getrocknet und durch ein weiteres Mal Fällern gereinigt. Das Polymer wird aus Benzol lyophilisiert, wonach 300.6 mg (99%) von poly-**208** in Form eines gelben, schwammartigen Feststoffs erhalten werden. Es wird 10 Tage bei 100°C in Toluol annealt. (**SO-422**)

GPC: $M_n = 7.19 \cdot 10^5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $M_w = 1.55 \cdot 10^6 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ PDI: 2.15

ORD ($c = 0.1$, CHCl₃): $[\alpha]_{589}^{20} = +690.57$; $[\alpha]_{579}^{20} = +733.06$; $[\alpha]_{546}^{20} = +977.25$

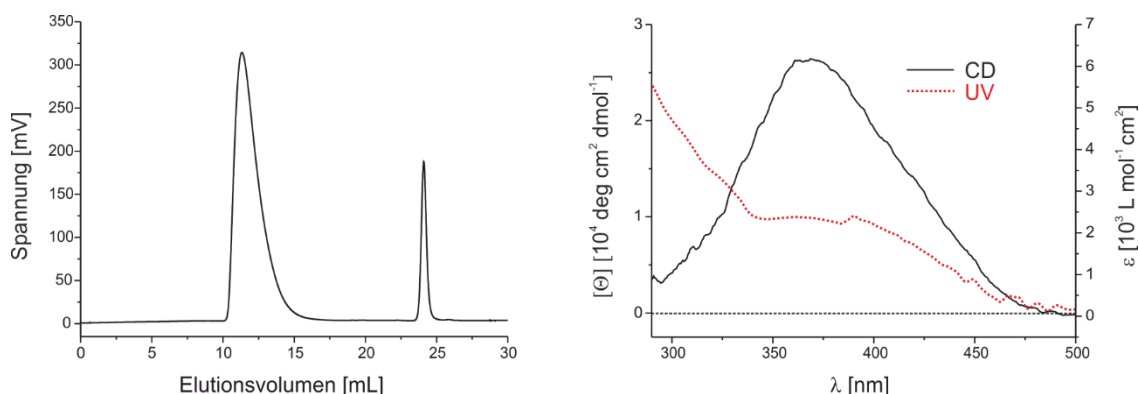


Abbildung 6-8: GPC-Chromatogramm (links, Eluent THF/0.1 w-% TBAB) und CD- und UV/Vis-Spektrum (rechts, 5.07 mg/50 mL Toluol) von poly-**208**.

6.6.1.9 Polymerisation von 1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)-phenyl)-3-(4-Isocyanophenyl)-Thioharnstoff **209**

Nach AAV 4 werden 199.50 mg (0.51 mmol, 1.00 Äq.) 1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)-phenyl)-3-(4-Isocyanophenyl)-Thioharnstoff **209**, gelöst in 5.0 mL abs. THF, durch Zuspritzen von 1.22 mg (5.12 μ mol, 0.01 Äq.) Ni(II)Cl₂·6H₂O in 51 μ L abs. Ethanol initiiert. Nach 19 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung zum Fällern des Polymers in das 10-fache Volumen einer MeOH/H₂O-Mischung (v/v 1/3) gegeben. Das Polymer wird isoliert und getrocknet. Das Polymer wird aus *t*-Butanol lyophilisiert, wonach 125.7 mg (63%) von poly-**209** in Form eines Feststoffs erhalten werden. (SO-421)

GPC: $M_n = 4.36 \cdot 10^5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $M_w = 7.29 \cdot 10^5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ PDI: 1.67

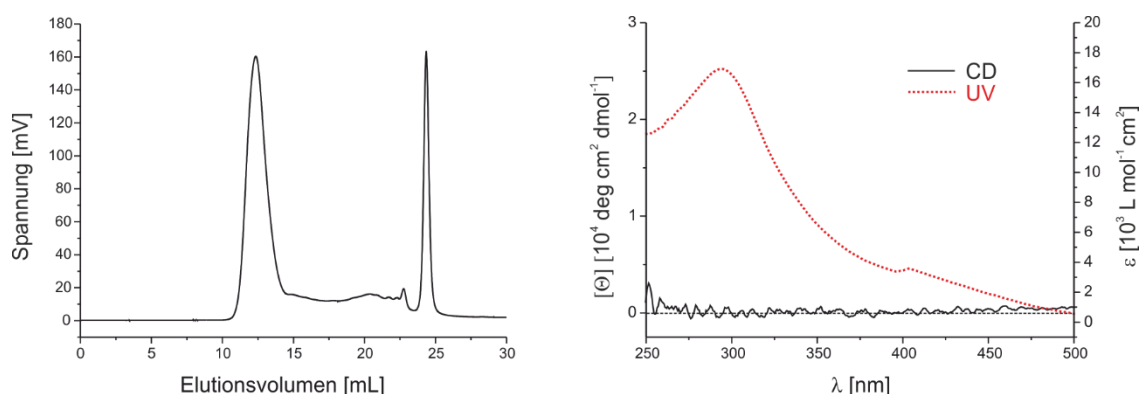


Abbildung 6-9: GPC-Chromatogramm (links, Eluent THF/0.1 w-% TBAB) und CD- und UV/Vis-Spektrum (rechts, 4.80 mg/50 mL THF) von poly-**209**.

6.6.2 Vorschrift zur Polymerisation von 1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)-phenyl)-3-(4-Isocyanophenyl)-Thioharnstoff **209** mittels Tetrakis(*t*-Butylisocyanid)-Nickel(II)-perchlorat **216** als Katalysator

In Anlehnung an die Literatur^{[203],[118]} werden in einem dreimal ausgeheizten Schlenkkolben 0.90 g (2.31 mmol, 1.00 Äq.) 1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)-phenyl)-3-(4-Isocyanophenyl)-Thioharnstoff **209** vorgelegt und in 23 mL abs. THF (0.1 M) gelöst. Parallel wird in einem weiteren ausgeheizten Schlenkkolben die aktivierte Katalysator-Lösung angesetzt. Hierzu wird eine Stammlösung aus 68.21 mg (115.59 μ mol) Tetrakis(*t*-Butylisocyanid)-Nickel(II)-perchlorat **216** in 1.20 mL (0.1 M) abs. DCM angesetzt. Zur Aktivierung des Komplexes werden nun 14.8 μ L (116.03 μ mol) (*R*)-1-Methylbenzylamin **119** zugegeben, wobei sich die Lösung zunächst von gelb nach orange färbt und sich nach einigen Minuten wieder zu hellgelb entfärbt.

Zur Initiierung der Polymerisation werden nun 0.23 mL dieser Lösung entnommen und schnell via Spritze zur Monomerlösung zugespritzt. Das Initiator-/Monomer-Verhältnis beträgt 1/100. Nach vier Tagen Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung in das 10-fache Volumen einer MeOH/H₂O-Mischung (v/v 1/10) getropft, wobei das Polymer ausfällt. Dieses wird durch Zentrifugation isoliert und am Rotationsverdampfer getrocknet. Es werden 0.86 g (95%) des Polymers poly-**209** in Form eines schwarzen Feststoffs isoliert. (SO-429)

GPC: $M_n = 6.24 \cdot 10^5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $M_w = 9.56 \cdot 10^5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ PDI: 1.29

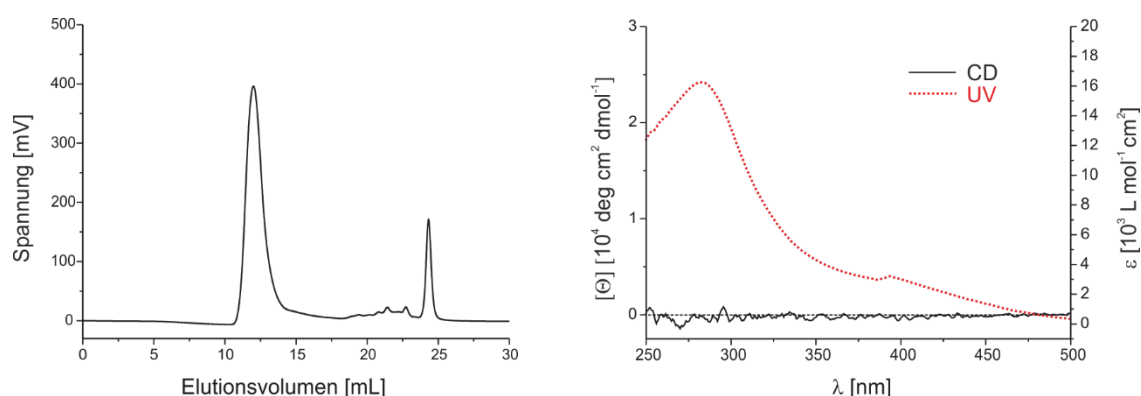


Abbildung 6-10: GPC-Chromatogramm (links, Eluent THF/0.1 w-% TBAB) und CD- und UV/Vis-Spektrum (rechts, 5.06 mg/50 mL THF) von poly-**209**.

6.6.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Copolymerisation von *N*-(4-Isonitrilobenzoyl)-L-Valindecylester **208** und 1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)-phenyl)-3-(4-Isocyanophenyl)Thioharnstoff **209** mittels NiCl₂·6H₂O als Katalysator (AAV 6)

In Anlehnung an die Literatur^{[125],[121]} werden in einem dreimal ausgeheiztem Schlenkkolben und unter trockener Argon-Atmosphäre die entsprechenden Monomer (Σ 1.00 Äq.) vorgelegt und in absolutiertem THF (0.1 M) gelöst. Das jeweilige Stoffmengenverhältnis der Monomere entspricht dabei der gewünschten Copolymer-Zusammensetzung. In einem ebenfalls dreimal ausgeheizten Schlenkkolben wird NiCl₂·6H₂O (0.01 Äq.) in absolutiertem Ethanol (0.1 M) gelöst. Um Einwaage- Ungenauigkeiten zu kompensieren, wird hierzu eine Stammlösung angesetzt und das entsprechende Volumen entnommen. Zur Initiierung der Polymerisation wird diese Lösung, mittels einer Spritze, schnell zur der Monomerlösung zugespritzt. Die Polymerisationslösung wird bei Raumtemperatur gerührt und das vollständige Abreagieren der Monomere mittels Dünnschichtchromatographie bestätigt.

Zur Isolierung und Reinigung des Copolymers wird die Lösung via Pasteur-Pipette in das 10-fache Volumen Methanol oder mit zunehmendem Gehalt von **209** in eine MeOH/H₂O-Mischung getropft und das ausfallende Copolymer durch Zentrifugation oder Filtration isoliert und am Rotationsverdampfer getrocknet. Es wird erneut im entsprechendem Lösemittel gelöst und nochmals im 10-fachem Volumen einer MeOH/H₂O-Mischung gefällt. Nach erneuter Isolation und Trocknung wird das Copolymer in Benzol gelöst und durch Lyophilisierung getrocknet.

6.6.3.1 Synthese des Copolymers (poly-**208**_{0.9}-co-**209**_{0.1})

Nach AAV 6 werden 1.79 g (4.62 mmol, 0.90 Äq.) *N*-(4-Isonitrilobenzoyl)-L-Valindecylester **208** sowie 0.20 g (0.51 mmol, 0.10 Äq.) 1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(4-Isocyanophenyl)Thioharnstoff **209** in 51 mL abs. THF gelöst. Durch Zuspritzen einer Lösung aus 12.21 mg (0.05 mmol, 0.01 Äq.) NiCl₂·6H₂O in 0.51 mL abs. Ethanol wird die Polymerisation initiiert. Nach 14 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung zum Fällern des Polymers in das 10-fache Volumen MeOH gegeben. Das Polymer wird isoliert, getrocknet und durch ein weiteres Mal Fällern gereinigt. Das Polymer wird aus Benzol lyophilisiert, wonach 1.57 mg (79%) von poly-**208**_{0.9}-co-**209**_{0.1} in Form eines gelben, schwammartigen Feststoffs erhalten werden. Es wird 11 Tage bei 100°C in Toluol annealt. (**SO-424**)

GPC: $M_n = 3.75 \cdot 10^5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $M_w = 8.71 \cdot 10^5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ PDI: 2.32

ORD ($c = 0.1$, CHCl₃): $[\alpha]_{589}^{20} = +155.01$; $[\alpha]_{579}^{20} = +152.50$; $[\alpha]_{546}^{20} = +223.74$

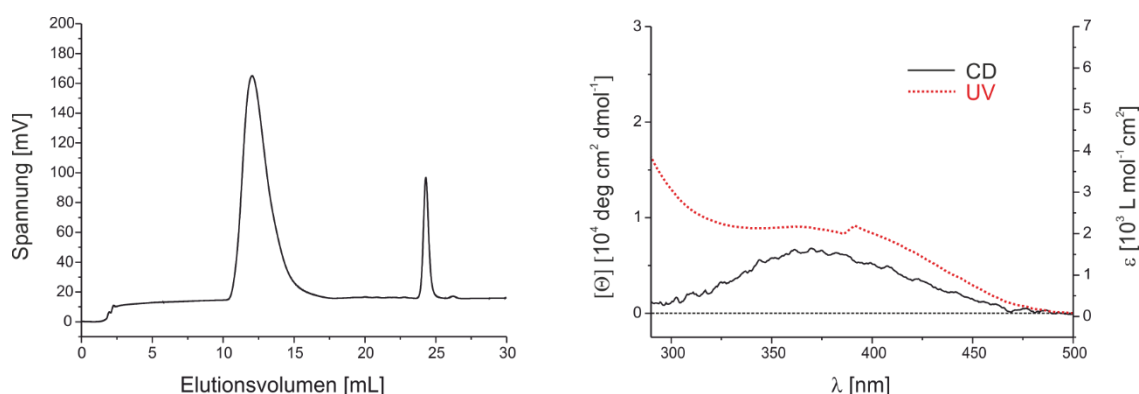


Abbildung 6-11: GPC-Chromatogramm (links, Eluent THF/0.1 w-% TBAB) und CD- und UV/Vis-Spektrum (rechts, 5.08 mg/50 mL Toluol) von poly-**208**_{0.9}-co-**209**_{0.1}.

6.6.3.2 Synthese des Copolymers (poly-**208**_{0.8}-co-**209**_{0.2})

Nach **AAV 6** werden 1.59 g (4.11 mmol, 0.80 Äq.) *N*-(4-Isonitrilobenzoyl)-*L*-Valindecylester **208** sowie 0.40 g (1.03 mmol, 0.20 Äq.) 1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(4-Isocyanophenyl)Thioharnstoff **209** in 51 mL abs. THF gelöst. Durch Zuspitzen einer Lösung aus 12.21 mg (0.05 mmol, 0.01 Äq.) NiCl₂·6H₂O in 0.51 mL abs. Ethanol wird die Polymerisation initiiert. Nach 18 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung zum Fällern des Polymers in das 10-fache Volumen MeOH gegeben. Das Polymer wird isoliert, getrocknet und durch ein weiteres Mal Fällern gereinigt. Das Polymer wird aus Benzol lyophilisiert, wonach 1.59 mg (70%) von poly-**208**_{0.8}-co-**209**_{0.2} in Form eines gelben, schwammartigen Feststoffs erhalten werden. Es wird 11 Tage bei 100°C in Toluol annealt. (**SO-425**)

GPC: $M_n = 6.94 \cdot 10^5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $M_w = 1.28 \cdot 10^6 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ PDI: 1.84

ORD ($c = 0.1$, CHCl₃): $[\alpha]_{589}^{20} = +188.81$; $[\alpha]_{579}^{20} = +190.72$; $[\alpha]_{546}^{20} = +272.45$

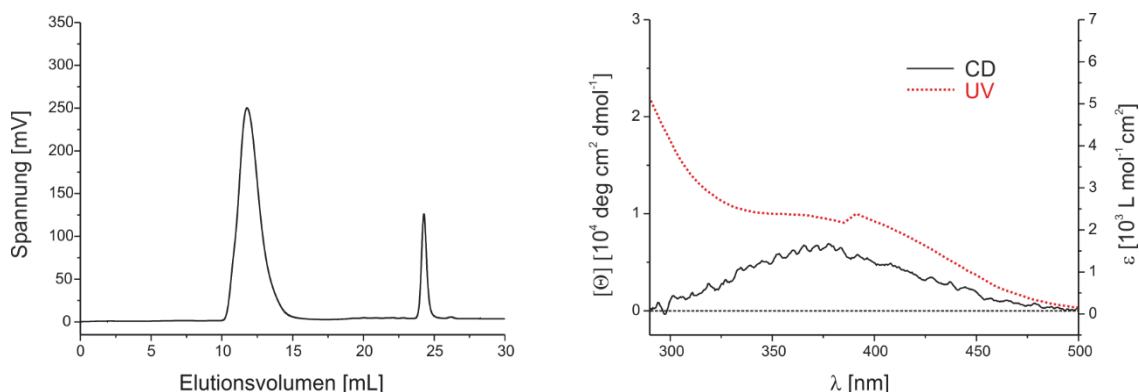


Abbildung 6-12: GPC-Chromatogramm (links, Eluent THF/0.1 w-% TBAB) und CD- und UV/Vis-Spektrum (rechts, 5.08 mg/50 mL Toluol) von poly-**208**_{0.8}-co-**209**_{0.2}.

6.6.3.3 Synthese des Copolymers (poly-**208**_{0.7}-co-**209**_{0.3})

Nach **AAV 6** werden 1.39 g (3.60 mmol, 0.70 Äq.) *N*-(4-Isonitrilobenzoyl)-*L*-Valindecylester **208** sowie 0.60 g (1.54 mmol, 0.30 Äq.) 1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(4-Isocyanophenyl)Thioharnstoff **209** in 51 mL abs. THF gelöst. Durch Zuspitzen einer Lösung aus 12.21 mg (0.05 mmol, 0.01 Äq.) NiCl₂·6H₂O in 0.51 mL abs. Ethanol wird die Polymerisation initiiert. Nach 18 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung zum Fällern des Polymers in das 10-fache Volumen einer MeOH/H₂O-Mischung (v/v 3/1) gegeben.

Das Polymer wird isoliert, getrocknet und durch ein weiteres Mal Fällern gereinigt. Das Polymer wird aus Benzol lyophilisiert, wonach 1.55 mg (78%) von poly-**208**_{0.7}-co-**209**_{0.3} in Form eines gelben, schwammartigen Feststoffs erhalten werden. Es wird 11 Tage bei 100°C in Toluol annealt. (SO-426)

GPC: $M_n = 6.01 \cdot 10^5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $M_w = 1.07 \cdot 10^6 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ PDI: 1.78

ORD (c = 0.1, CHCl₃): $[\alpha]_{589}^{20} = +260.67$; $[\alpha]_{579}^{20} = +269.22$

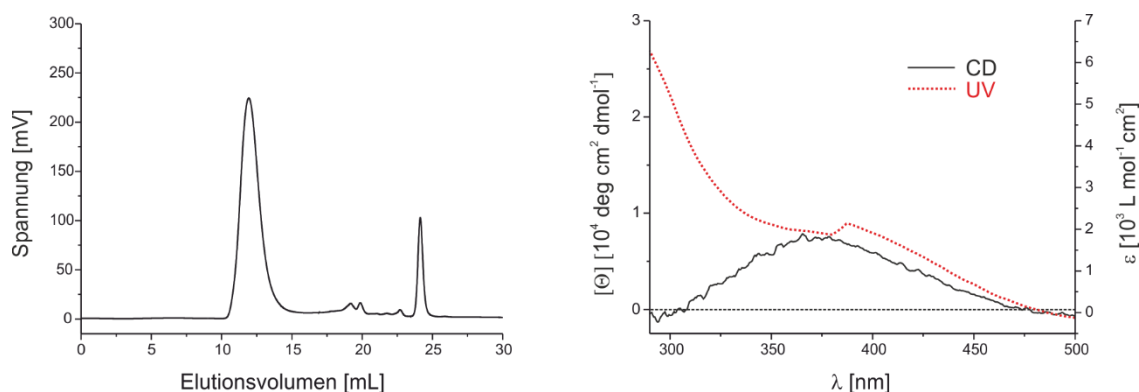


Abbildung 6-13: GPC-Chromatogramm (links, Eluent THF/0.1 w-% TBAB) und CD- und UV/Vis-Spektrum (rechts, 5.10 mg/50 mL Toluol) von poly-**208**_{0.7}-co-**209**_{0.3}.

6.6.3.4 Synthese des Copolymers (poly-**200**_{0.8}-co-**218**_{0.2})

Nach AAV 6 werden 740.0 mg (1.63 mmol, 0.80 Äq.) Monomer **208** sowie 71.1 mg (0.41 mmol, 0.20 Äq.) 4-Isocyano-Ethylbenzoat **218** in 20 mL abs. THF gelöst. Durch Zuspitzen einer Lösung aus 4.82 mg (20.29 μmol, 0.01 Äq.) NiCl₂·6H₂O in 0.20 mL abs. Ethanol wird die Polymerisation initiiert. Nach 17 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung zum Fällern des Polymers in das 10-fache Volumen einer MeOH/H₂O-Mischung (v/v 3/1) gegeben. Das Polymer wird durch Zentrifugation isoliert und im Vakuum getrocknet, wonach 506.5 mg (62%) von poly-**200**_{0.8}-co-**218**_{0.2} in Form eines schwarzen Feststoffs erhalten werden. Es wird eine Woche bei 100°C in Chlorbenzol annealt. (SO-461)

GPC: $M_n = 1.71 \cdot 10^7 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $M_w = 3.19 \cdot 10^7 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ PDI: 1.87

ORD (c = 0.01, CHCl₃): $[\alpha]_{589}^{20} = +679.10$; $[\alpha]_{579}^{20} = +580.67$; $[\alpha]_{546}^{20} = +1018.64$

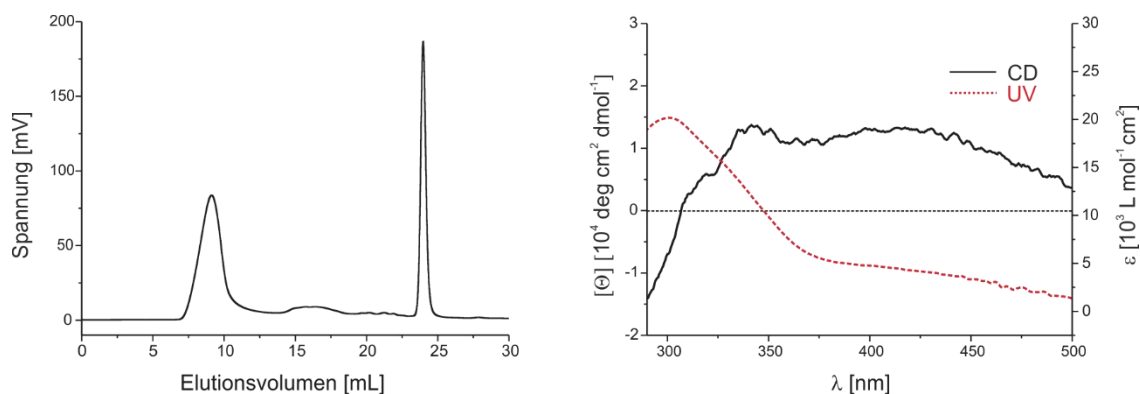


Abbildung 6-14: GPC-Chromatogramm (links, Eluent THF/0.1 w-% TBAB) und CD- und UV/Vis-Spektrum (rechts, 4.90 mg/50 mL Toluol) von poly-**200**_{0.8}-co-**218**_{0.2}.

6.6.3.5 Synthese des Copolymers (poly-**200**_{0.5}-co-**218**_{0.5})

Nach **AAV 6** werden 604.6 mg (1.33 mmol, 0.50 Äq.) Monomer **208** sowie 233.4 mg (1.33 mmol, 0.50 Äq.) 4-Isocyano-Ethylbenzoat **218** in 27 mL abs. THF gelöst. Durch Zuspritzen einer Lösung aus 6.34 mg (26.66 μmol , 0.01 Äq.) $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ in 0.27 mL abs. Ethanol wird die Polymerisation initiiert. Nach 17 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung zum Fällern des Polymers in das 10-fache Volumen einer MeOH/ H_2O -Mischung (v/v 3/1) gegeben. Nachdem das Polymer durch Zentrifugation und nochmaliger Umfällung aus THF in MeOH/ H_2O isoliert und gereinigt wurde, werden 600.9 mg (72%) von poly-**200**_{0.5}-co-**218**_{0.5} in Form eines schwarzen Feststoffs erhalten werden. Es wird nicht annealt. (**SO-462**)

GPC: $M_n = 2.10 \cdot 10^7 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $M_w = 3.79 \cdot 10^7 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ PDI: 1.80

ORD ($c = 0.01$, CHCl_3): $[\alpha]_{589}^{20} = +280.50$; $[\alpha]_{579}^{20} = +162.39$; $[\alpha]_{546}^{20} = +408.44$

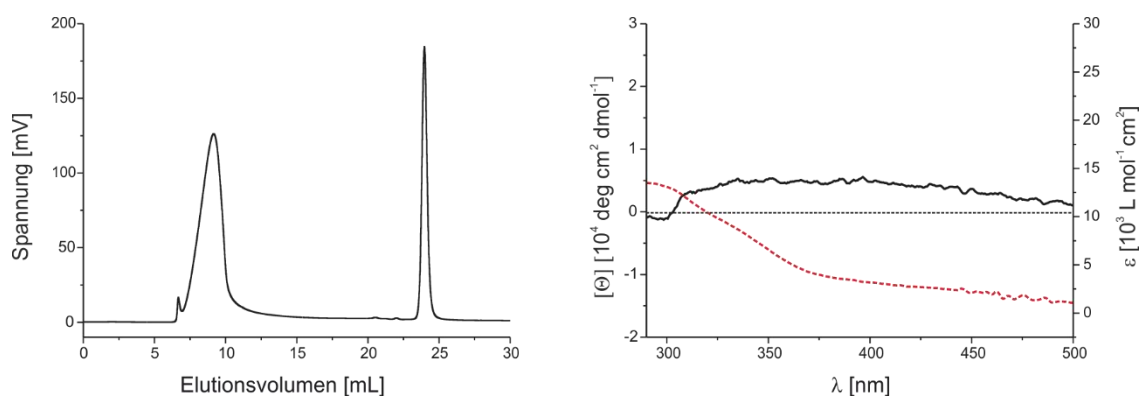


Abbildung 6-15: GPC-Chromatogramm (links, Eluent THF/0.1 w-% TBAB) und CD- und UV/Vis-Spektrum (rechts, 5.11 mg/50 mL Chlorbenzol) von poly-**200**_{0.5}-co-**218**_{0.5}.

6.6.4 Vorschrift zur polymeranalogen Abspaltung der Trifluoracetamid-Schutzgruppe von poly-116

Eine Lösung von 200.10 mg (0.83 mmol, 1.00 Äq.) in 20 mL MeOH werden 2.5 mL NaOH_(aq) (4 M) zugegeben und die klare Lösung drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird in das 10-fache Volumen dest. Wasser getropft, wobei das Polymer ausfällt. Dieses wird abfiltriert und am Rotationsverdampfer getrocknet. Es wird aus DMSO lyophilisiert, wonach 66 mg (55%) poly-112 in Form eines gelben, pulvrigen Feststoffs isoliert werden. (SO-196) Auf Grund der geringen Löslichkeit in THF konnte keine GPC-Analytik durchgeführt werden.

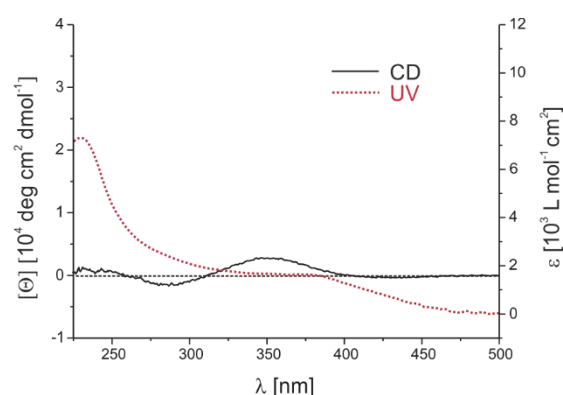
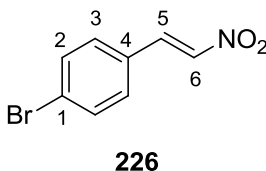


Abbildung 6-16: CD- und UV/Vis-Spektrum (rechts, 10.87 mg/100 mL MeOH) von poly-112.

6.7 Synthese von Edukten für die Katalyse

6.7.1 Synthese von (E)-1-Bromo-4-(2-nitrovinyl)benzol 226



Gemäß der Literatur^[225] werden bei 0°C 3.30 g (54.05 mmol, 1.00 Äq.) Nitromethan zu einer Lösung von 10.00 g (54.05 mmol, 1.00 Äq.) 4-Brombenzaldehyd in 250 mL EtOH gegeben. Anschließend werden 6.60 mL einer 10 M NaOH-Lösung langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt und die Mischung nach Ende der Reaktion mit 120 mL konz. HCl, sowie 120 mL dest. Wasser gequencht. Es wird eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und am

Rotationsverdampfer getrocknet. Das Produkt **226** wird in Form eines hellgelben Feststoffs erhalten. Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[226] (**SO-299**)

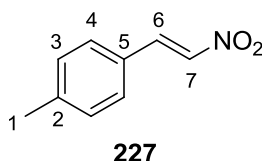
Ausbeute: 66% (8.19 g, 35.91 mmol, Lit.^[225] 84%)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, 300 K): δ = 7.41 (d, 3-H₂), 7.57 (d, 6-H), 7.59 (d, 2-H₂), 7.94 (d, 5-H) ppm.

³J_{2,3} = 8.5 Hz, ³J_{5,6} = 13.6 Hz.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, 300 K): δ = 126.88 (1-C), 129.11 (4-C), 130.50 (3-C), 132.86 (2-C), 137.63 (6-C), 137.85 (5-C) ppm.

6.7.2 Synthese von (*E*)-1-Methyl-4-(2-nitrovinyl)benzol **227**



In Anlehnung an die Literaturvorschrift^[226] werden nacheinander 1.48 g (12.35 mmol, 1.00 Äq.) 4-Methylbenzaldehyd, 8.95 g (146.66 mmol, 11.88 Äq.) Nitromethan, 2.0 mL Essigsäure sowie 2.05 g (26.55 mmol, 2.15 Äq.) Ammoniumacetat in einen Kolben überführt und 3 h im Ultraschallbad behandelt. Dabei geht ungelöstes Ammoniumacetat vollständig in Lösung über und diese färbt sich von farblos zu gelb. Überschüssiges Nitromethan sowie überschüssige Essigsäure werden anschließend am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit 20 mL dest. Wasser versetzt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Das Lösemittel der vereinigten organischen Phasen wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert. Das dabei ausfallende Produkt **227** wird abfiltriert und mit Petrolether gewaschen. Die hellgelben Nadeln werden im Vakuum getrocknet. Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[227] (**SO-438**)

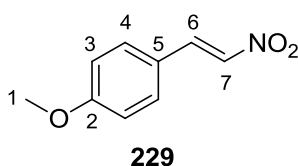
Ausbeute: 58% (1.17 g, 7.15 mmol)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, 300 K): δ = 2.41 (s, 1-H₃), 7.25 (d, 3-H₂), 7.44 (d, 4-H₂), 7.55 (d, 7-H), 7.97 (d, 6-H) ppm.

$^3J_{3,4} = 8.1 \text{ Hz}$, $^3J_{6,7} = 13.7 \text{ Hz}$.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz, 300 K): $\delta = 21.78$ (1-C), 127.45 (5-C), 129.31 (4-C), 130.27 (3-C), 136.45 (7-C), 139.25 (6-C), 143.21 (2-C) ppm.

6.7.3 Synthese von (*E*)-1-Methoxy-4-(2-nitrovinyl)benzol **229**



Gemäß der Literaturvorschrift^[226] wird eine Mischung aus 1.92 g (14.10 mmol, 1.00 Äq.) 4-Methoxybenzaldehyd, 10.41 g (170.57 mmol, 12.09 Äq.) Nitromethan, 2.3 mL Essigsäure und 2.34 g (30.32 mmol, 2.15 Äq.) Ammoniumacetat für 3 h bei Raumtemperatur im Ultraschallbad behandelt. Dabei geht Ammoniumacetat nach einiger Zeit vollständig in Lösung und die färbt sich intensiv gelb. Überschüssiges Nitromethan sowie überschüssige Essigsäure werden am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wird mit 20 mL dest. Wasser versetzt. Die wässrige Lösung wird nun dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die organischen Phasen vereint. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer auf ein Volumen von ca. 10 mL eingengt. Nach Zugabe von Ethanol und Kühlen auf 0°C fällt das Produkt **229** in Form gelber Nadeln aus. Diese werden abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Die NMR-spektroskopischen Daten entsprechen denen aus der Literatur.^[226] (**SO-437**)

Ausbeute: 76% (1.92 g, 10.71 mmol, Lit:^[226] 73%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, 300 K): $\delta = 3.86$ (s, 1- H_3), 6.95 (d, 3- H_2), 7.50 (d, 4- H_2), 7.51 (d, 7-H), 7.96 (d, 6-H) ppm.

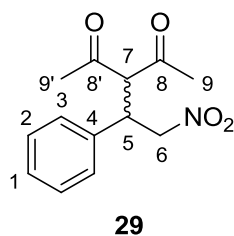
$^3J_{3,4} = 8.8 \text{ Hz}$, $^3J_{6,7} = 13.6 \text{ Hz}$.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz, 300 K): $\delta = 55.65$ (1-C), 115.07 (3-C), 122.70 (5-C), 131.36 (4-C), 135.19 (7-C), 139.10 (6-C), 163.09 (2-C) ppm.

6.8 Katalyseexperimente

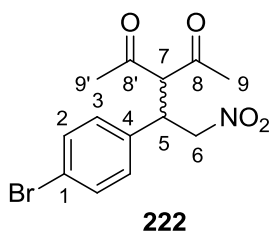
6.8.1 AAV1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Michael-Reaktion von β -Nitrostyrol-derivaten und 2,4-Pentandion

Unter Schlenkbedingungen werden in Anlehnung an die Literatur^[149] 2,4-Pentandion **28** (2.00 Äq.) und der entsprechende Katalysator (0.10 Äq.) in dem jeweiligen Lösemittel (0.1 M) gelöst. Triethylamin (0.10 Äq.) wird über eine Hamiltonspritze zugegeben und die Lösung für 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das entsprechende β -Nitrostyrol-derivat (1.00 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur gerührt. Im Falle von polymeren Katalysatoren wird die Lösung nach Ende der Reaktion in das 10-fache Volumen des entsprechenden Fällungsmittels gegeben. Der Katalysator wird so durch Filtration rückgewonnen und kann erneut eingesetzt werden. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Bei niedermolekularen Katalysatoren wird das überschüssige Lösemittel direkt am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Die Enantiomerenüberschüsse werden mittels chiraler HPLC (CHIRALPAK IC) bestimmt. Die entsprechenden Reaktionszeiten, Lösemittel, Ausbeuten sowie Enantioselektivitäten können Tabelle 4-19-Tabelle 4-22 entnommen werden.



¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, 300 K): δ = 1.94 (s, 9-H₃), 2.29 (s, 9'-H₃), 4.19-4.28 (m, 5-H), 4.37 (d, 7-H), 4.57-4.69 (m, 6-H₂), 7.14-7.21 (m, 3-H₂), 7.26-7.35 (m, Σ 1-H, 2-H₂) ppm.

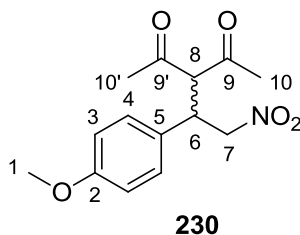
¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, 300 K): δ = 29.670 (9-C), 30.55 (9'-C), 42.97 (5-C), 70.91 (7-C), 78.33 (6-C), 128.09 (3-C), 128.48 (2-C), 128.69 (1-C), 136.19 (4-C), 201.09 (8-C), 201.87 (8'-C) ppm.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, 300 K): δ = 1.98 (s, 9- H_3), 2.29 (s, 9'- H_3), 4.18-4.25 (m, 5-H), 4.32 (d, 7-H), 4.56-4.65 (m, 6- H_2), 7.07 (d, 3- H_2), 7.46 (d, 2- H_2) ppm.

$^3J_{2,3}$ = 8.5 Hz.

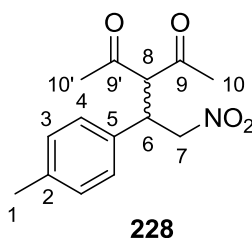
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz, 300 K): δ = 29.80 (9-C), 30.56 (9'-C), 42.38 (5-C), 70.65 (7-C), 77.99 (6-C), 122.84 (1-C), 129.78 (3-C), 132.68 (2-C), 135.28 (4-C), 200.63 (8-C), 201.48 (8'-C) ppm.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, 300 K): δ = 1.94 (s, 10- H_3), 2.28 (s, 10'- H_3), 3.77 (s, 1- H_3), 4.14-4.24 (m, 6-H), 4.32 (d, 8-H), 4.54-4.64 (m, 7- H_2), 6.84 (d, 3- H_2), 7.10 (d, 4- H_2) ppm.

$^3J_{3,4}$ = 8.7 Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz, 300 K): δ = 29.57 (10-C), 30.49 (10'-C), 42.30 (6-C), 55.38 (1-C), 71.13 (8-C), 78.60 (7-C), 114.86 (3-C), 127.84 (5-C), 129.22 (4-C), 159.70 (2-C), 201.25 (9-C), 202.00 (9'-C) ppm.



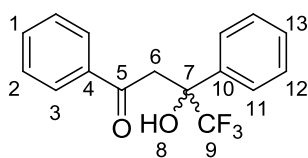
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, 300 K): δ = 1.94 (s, 10- H_3), 2.28 (s, 10'- H_3), 2.30 (s, 1- H_3), 4.13-4.25 (m, 6-H), 4.34 (d, 8-H), 4.53-4.68 (m, 7- H_2), 7.06 (d, 4- H_2), 7.12 (d, 3- H_2) ppm.

$^3J_{3,4}$ = 8.1 Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz, 300 K): δ = 21.20 (1-C), 29.57 (10-C), 30.53 (10'-C), 42.64 (6-C), 71.04 (8-C), 78.52 (7-C), 127.93 (4-C), 130.15 (3-C), 133.01 (5-C), 138.51 (2-C), 201.20 (9-C), 202.00 (9'-C) ppm.

6.8.2 AAV3 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Aldol-Reaktion von

In Anlehnung an die Literatur^[209] werden unter Schlenkbedingungen 2,2,2-Trifluoracetophenon **232** (1.00 Äq.) sowie gegebenenfalls der entsprechende Katalysator (0.01 Äq.) in einem Schlenkkolben vorgelegt und in abs. THF gelöst (0.4 M). Nach 15 min Rühren bei Raumtemperatur werden nacheinander Acetophenon **231** (1.00 Äq.) sowie die jeweilige Base (0.01 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur gerührt. Im Falle von polymeren Katalysatoren wird die Lösung nach Ende der Reaktion in das 10-fache Volumen einer Methanol/ H_2O -Mischung (v/v 3/1) gegeben. Der Katalysator wird so durch Filtration rückgewonnen und kann erneut eingesetzt werden. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Bei niedermolekularen Katalysatoren wird das überschüssige Lösemittel direkt am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Die Enantiomerenüberschüsse werden mittels chiraler HPLC (Chiralcel OD-H) bestimmt. Die entsprechenden Reaktionszeiten, Basen, Ausbeuten sowie Enantioselektivitäten können Tabelle 4-21 entnommen werden.



233

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, 300 K): δ = 3.66 (d, 6- H_a), 4.03 (d, 6- H_b), 5.69 (s, 8-H), 7.29-7.40 (m, Σ 2- H_2 , 13-H), 7.44-7.54 (m, 12- H_2), 7.58-7.67 (m, Σ 11- H_2 , 1-H), 7.89-7.98 (3- H_2) ppm.

$^2J_{6a,6b}$ = 17.3 Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz, 300 K): δ = 40.40 (6-C), 76.66 (q) (7-C), 124.76 (q) (9-C), 126.44 (11-C), 128.37 (3-C), 128.57 (2-C), 128.87 (13-C), 129.08 (12-C), 134.55 (1-C), 136.50 (10-C), 137.85 (4-C), 199.82 (5-C) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 470 MHz, 300 K): δ = -80.17 (9-F) ppm.

7 Anhang

7.1 HPLC-Chromatogramme der asymmetrischen Katalysen

7.1.1 HPLC-Chromatogramme für die asymmetrischen Michael-Reaktionen aus Tabelle 4-19

Tabelle 4-19 #1: CHIRALPAL IC, *n*-Heptan/*i*Prop 80/20, 25°C, 230 nm, Probe gelöst in: DCM

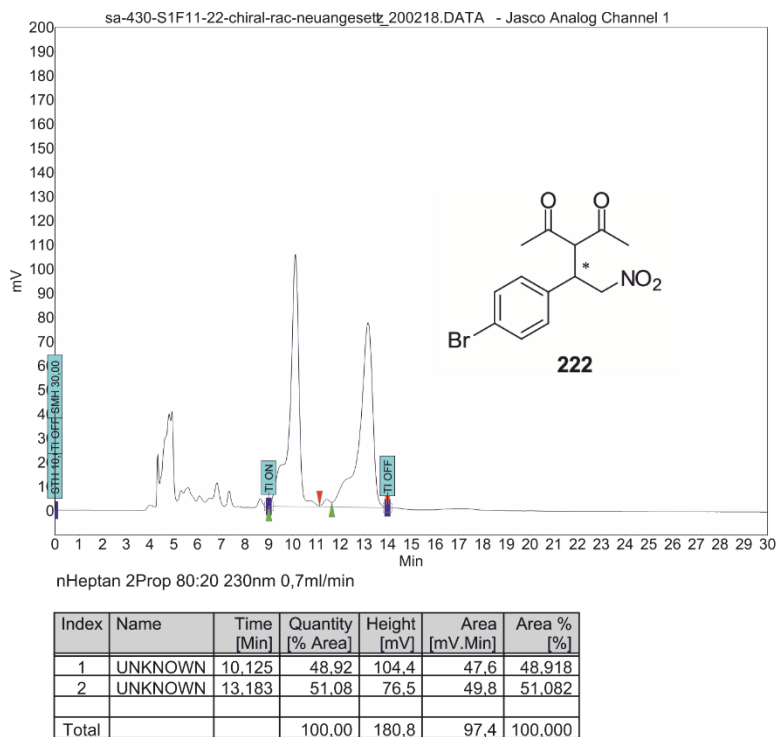


Tabelle 4-19 #2: CHIRALPAL IC, *n*-Heptan/*i*Prop 80/20, 25°C, 230 nm, Probe gelöst in: DCM

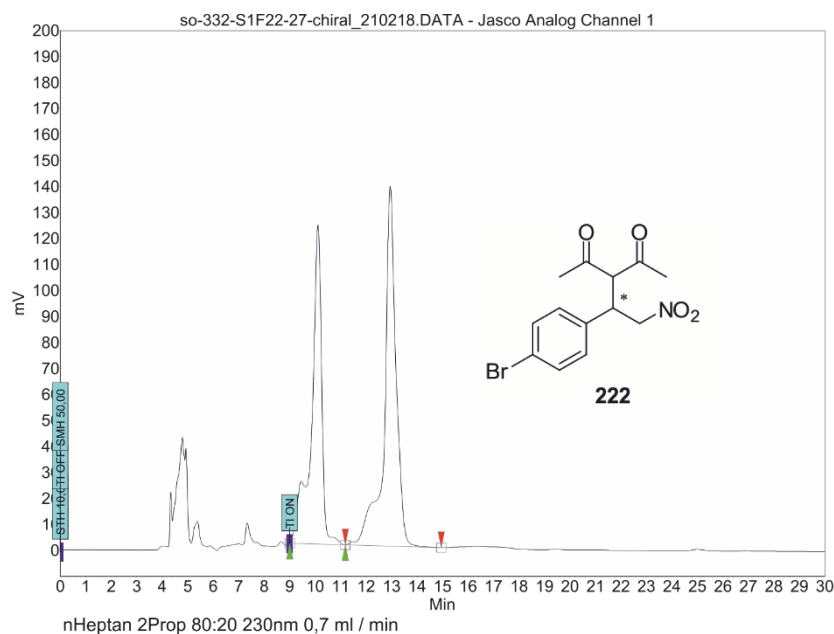


Tabelle 4-19 #3: CHIRALPAL IC, *n*-Heptan/*i*Prop 80/20, 25°C, 230 nm, Probe gelöst in: DCM

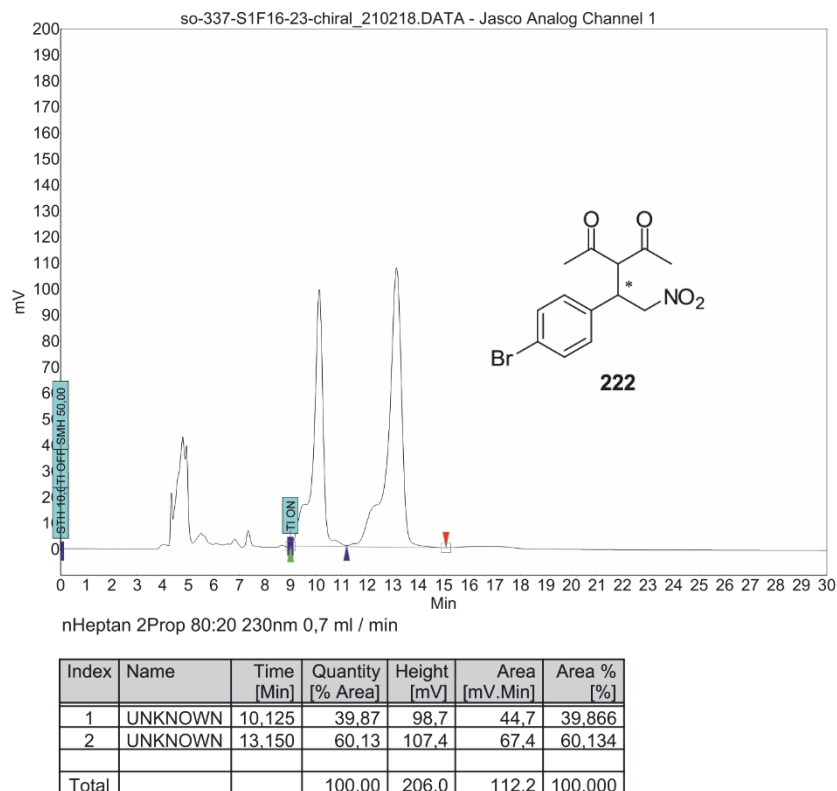


Tabelle 4-19 #4: CHIRALPAL IC, *n*-Heptan/*i*Prop 80/20, 25°C, 230 nm, Probe gelöst in: DCM

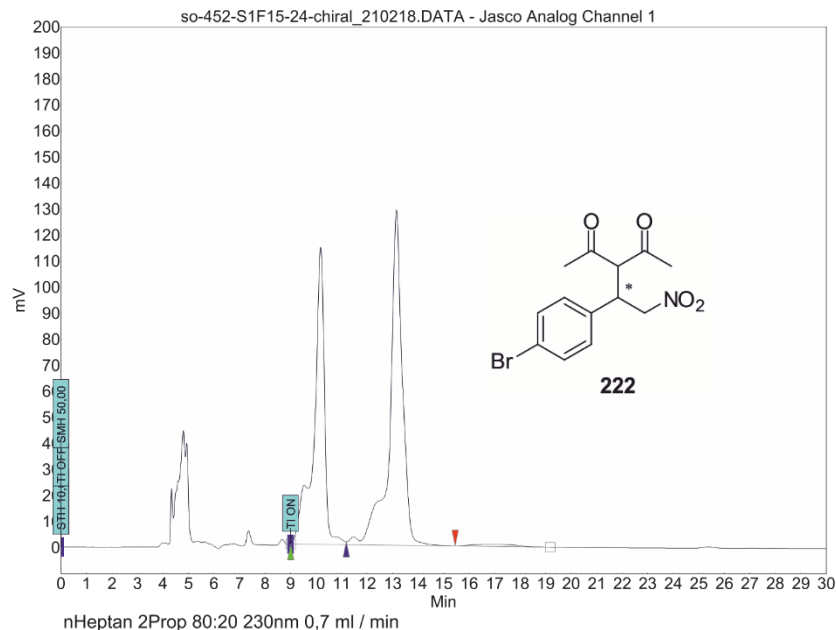


Tabelle 4-19 #5: CHIRALPAL IC, *n*-Heptan/*i*Prop 80/20, 25°C, 230 nm, Probe gelöst in: DCM

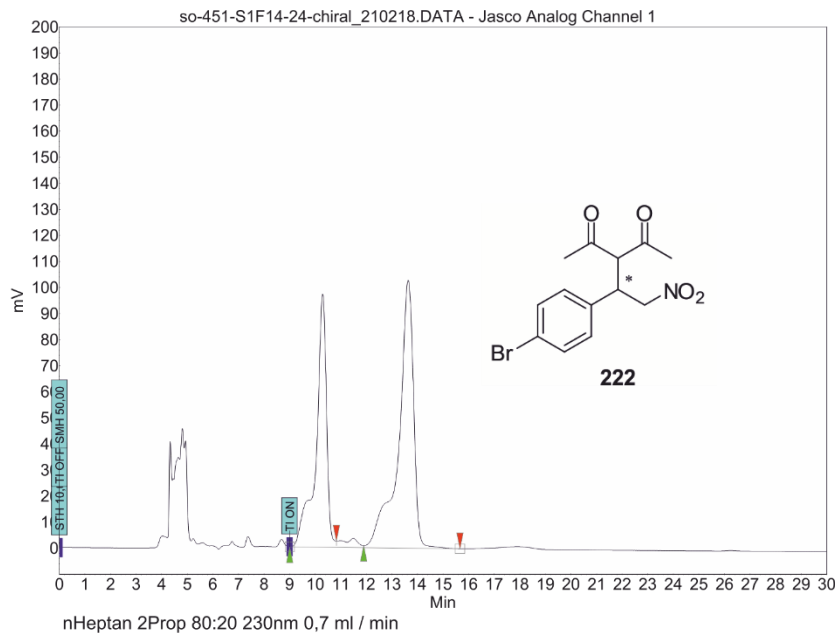


Tabelle 4-19 #6: CHIRALPAL IC, *n*-Heptan/*i*Prop 80/20, 25°C, 230 nm, Probe gelöst in: DCM

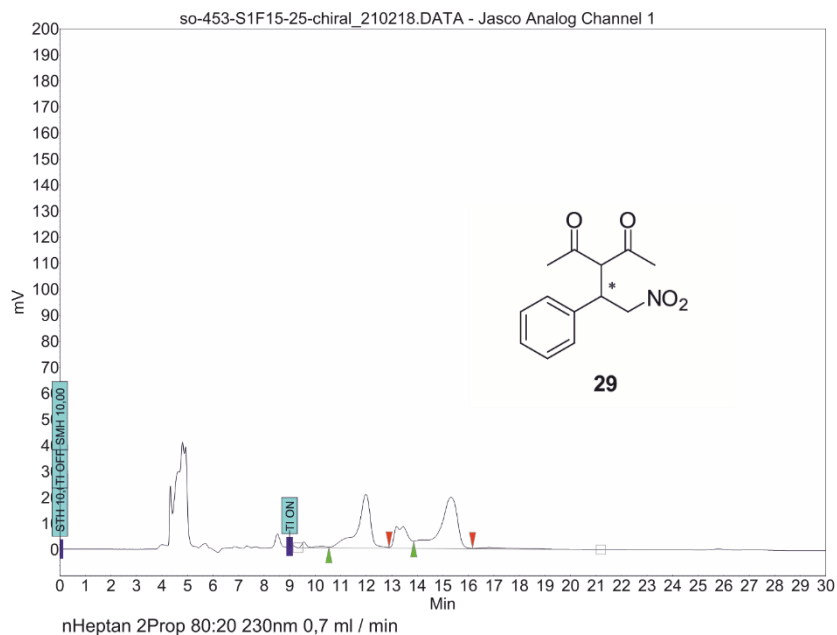


Tabelle 4-19 #7: CHIRALPAL IC, *n*-Heptan/*i*Prop 80/20, 25°C, 230 nm, Probe gelöst in: DCM

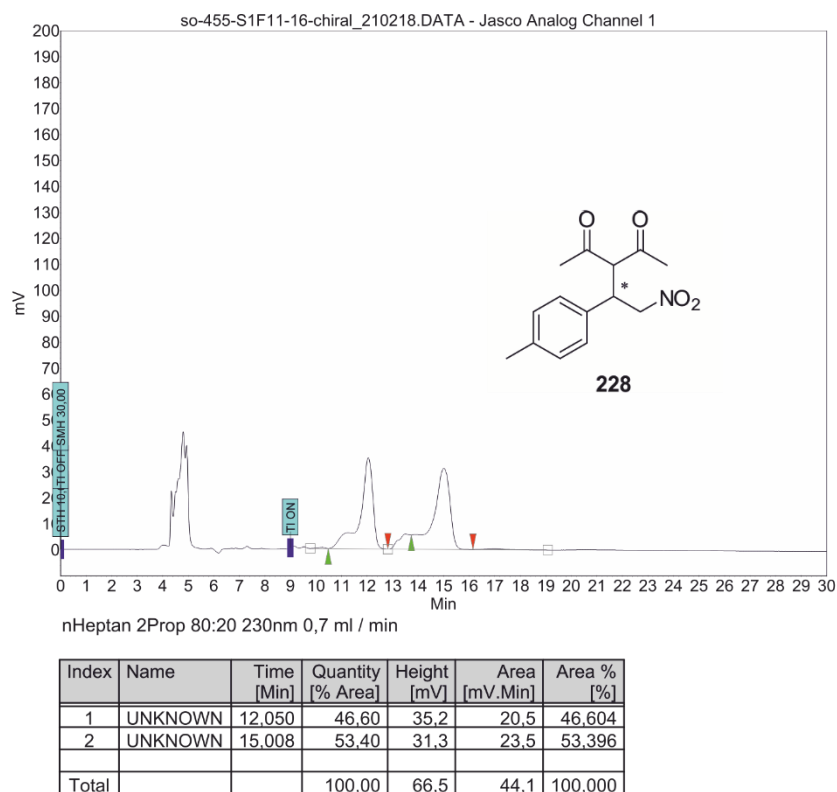


Tabelle 4-19 #8: CHIRALPAL IC, *n*-Heptan/*i*Prop 80/20, 25°C, 230 nm, Probe gelöst in: DCM

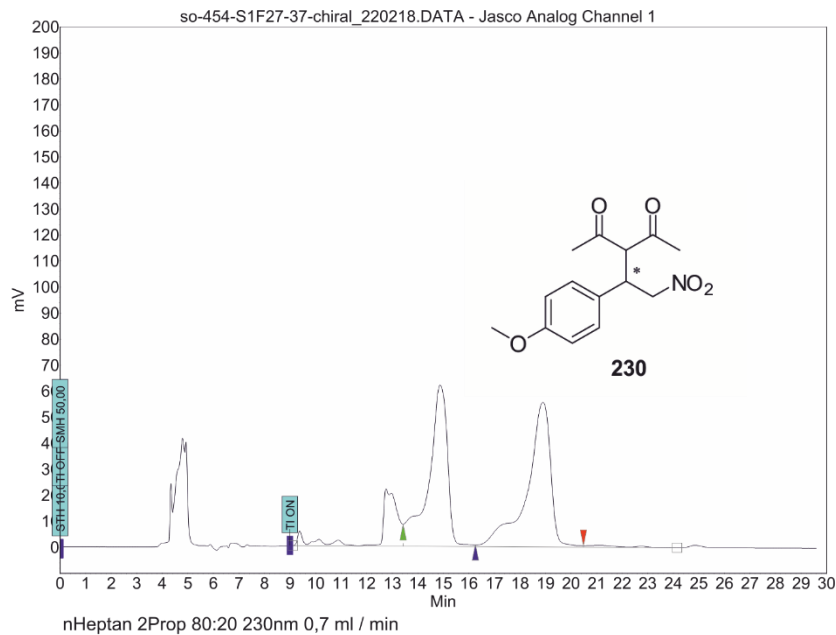
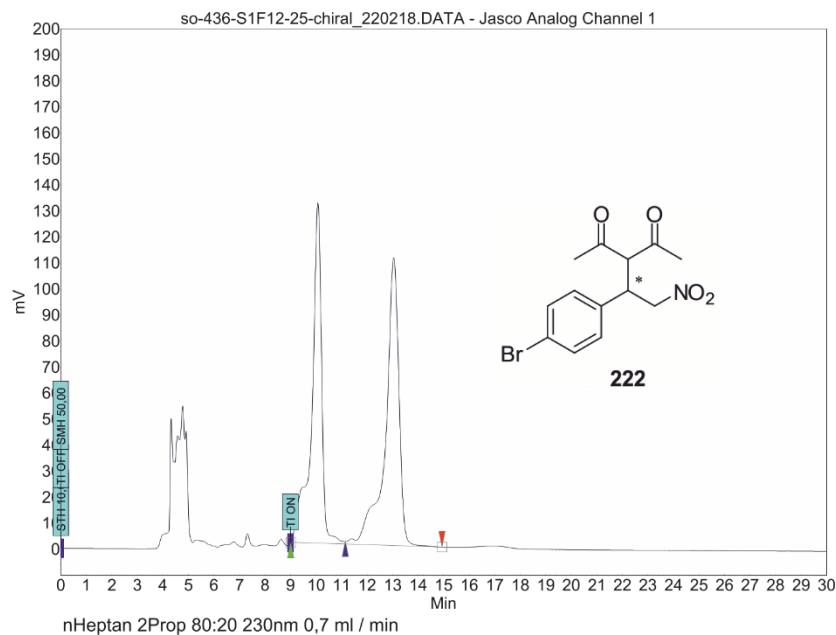
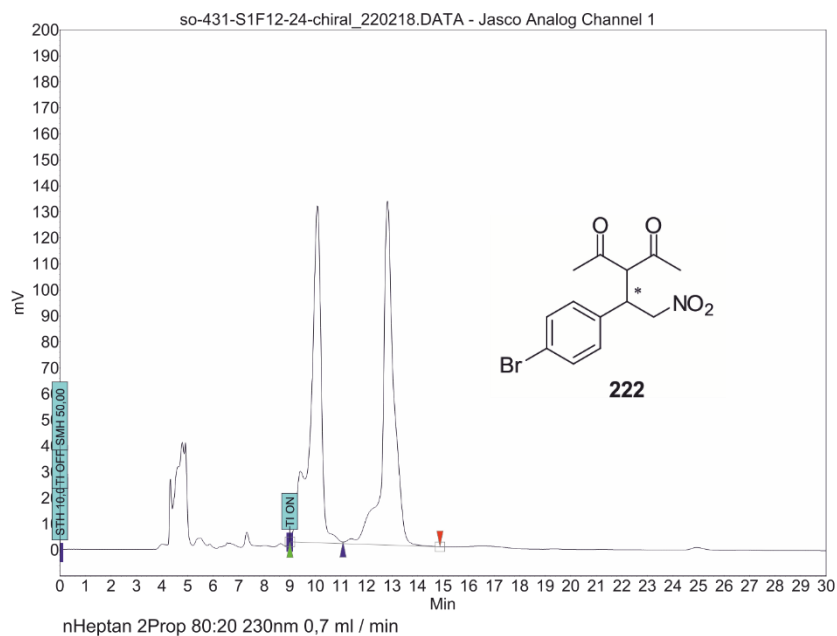


Tabelle 4-19 #9: CHIRALPAL IC, *n*-Heptan/*i*Prop 80/20, 25°C, 230 nm, Probe gelöst in: DCM



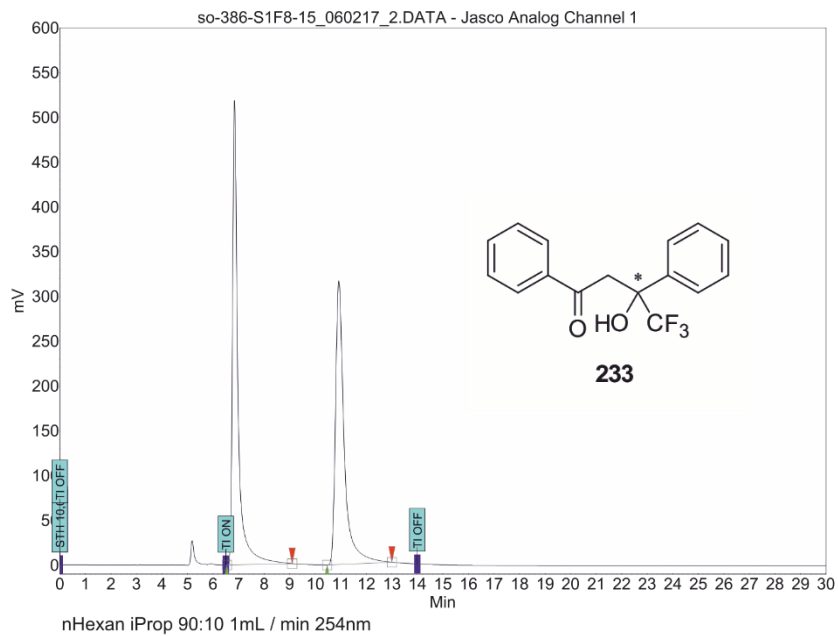
7.1.2 HPLC-Chromatogramme für die asymmetrischen Michael-Reaktionen aus Tabelle 4-20

Tabelle 4-20 #1: CHIRALPAL IC, *n*-Heptan/*i*Prop 80/20, 25°C, 230 nm, Probe gelöst in: DCM



7.1.3 HPLC-Chromatogramme für die asymmetrischen Michael-Reaktionen aus Tabelle 4-21

Tabelle 4-21 #3: Chiralcel OD-H, *n*-Hexan/*i*Prop 90/10, 25°C, 254 nm, Probe gelöst in: Elutionsmittel



Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	6.842	50,71	518,6	129,0	50,715
2	UNKNOWN	10.925	49,29	317,0	125,3	49,285
Total			100,00	835,6	254,3	100,000

Tabelle 4-21 #4: Chiralcel OD-H, *n*-Hexan/*i*Prop 90/10, 25°C, 254 nm, Probe gelöst in: Elutionsmittel

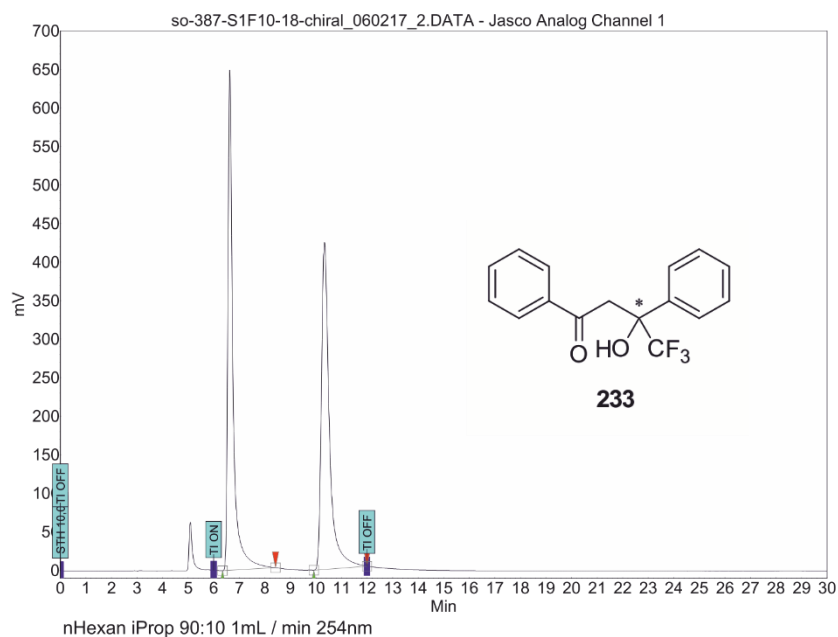
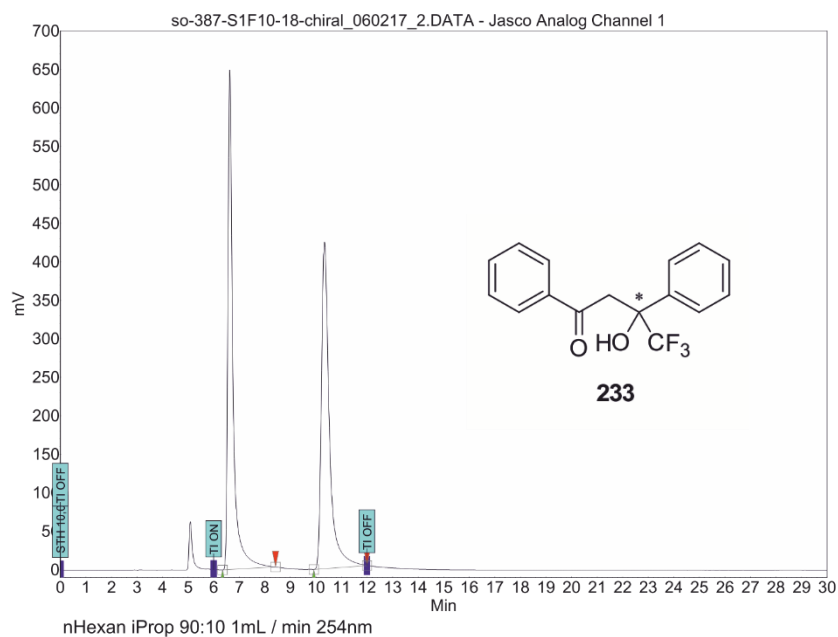
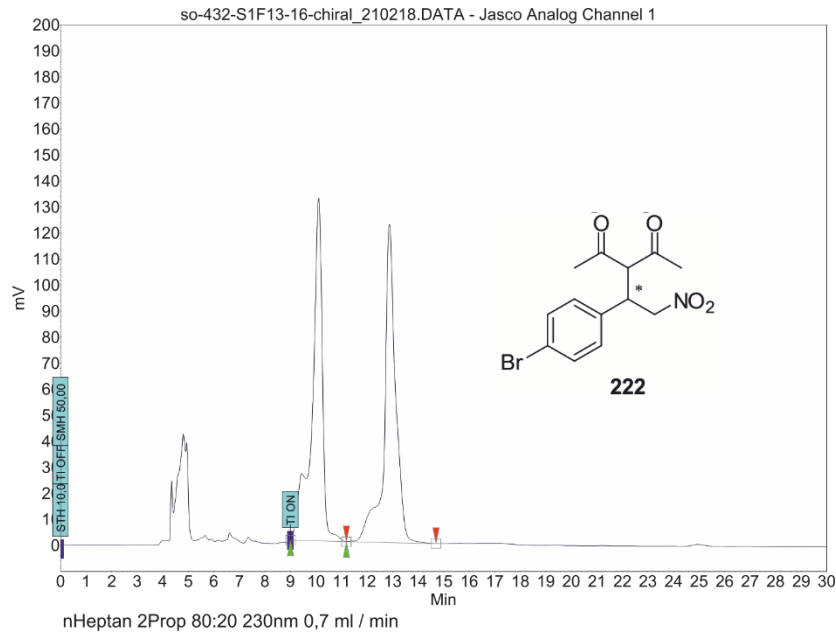


Tabelle 4-21 #5: Chiralcel OD-H, *n*-Hexan/*i*Prop 90/10, 25°C, 254 nm, Probe gelöst in: Elutionsmittel



7.1.4 HPLC-Chromatogramme für die asymmetrischen Michael-Reaktionen aus Tabelle 4-22.

Tabelle 4-22 #1: CHIRALPAL IC, *n*-Heptan/*i*Prop 80/20, 25°C, 230 nm, Probe gelöst in: DCM



Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	10.108	49,57	131,6	62,2	49,566
2	UNKNOWN	12.875	50,43	122,3	63,3	50,434
Total			100,00	253,9	125,5	100,000

Tabelle 4-22 #2: CHIRALPAL IC, *n*-Heptan/*i*Prop 80/20, 25°C, 230 nm, Probe gelöst in: DCM

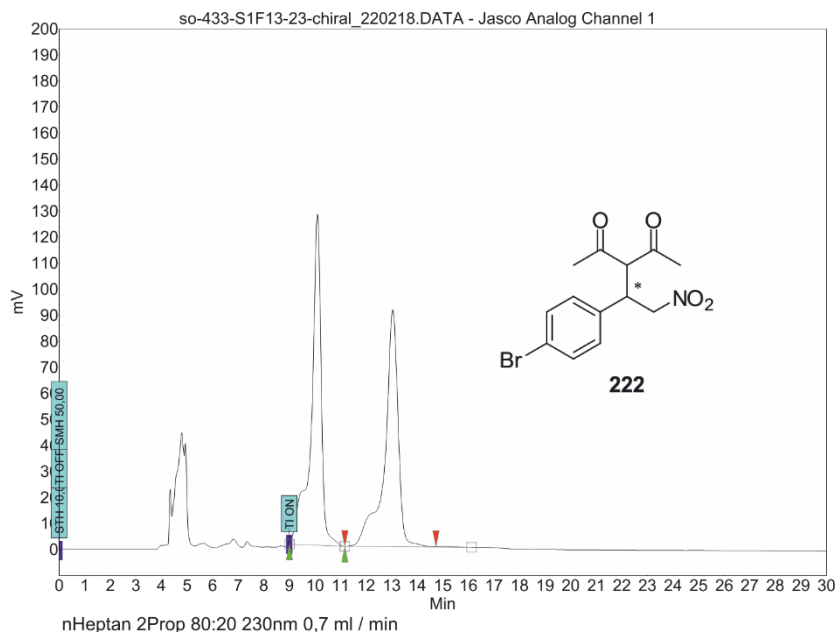
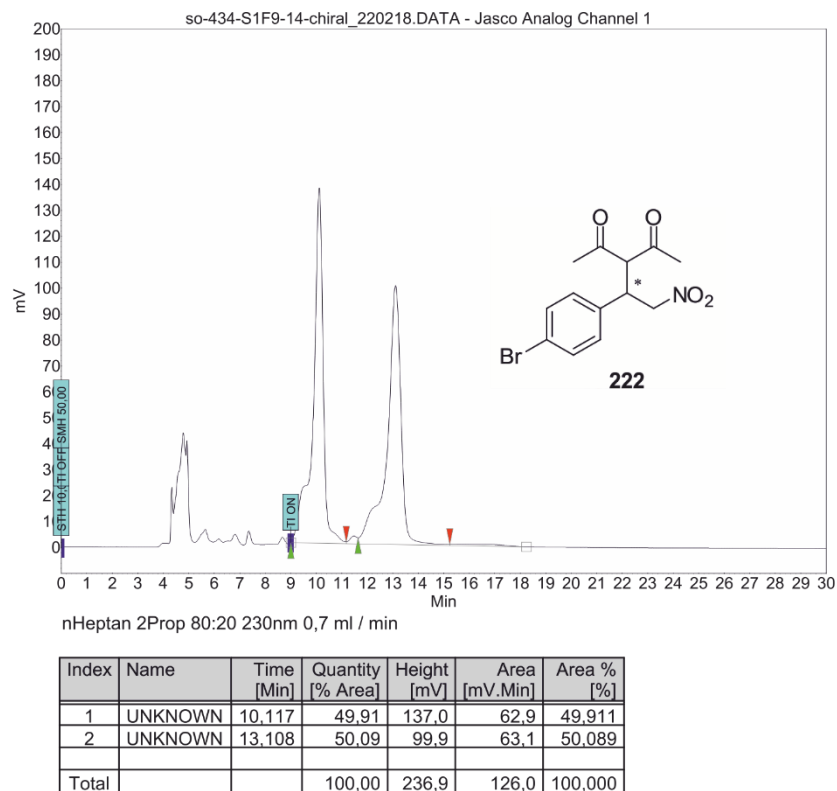


Tabelle 4-22 #3: CHIRALPAL IC, *n*-Heptan/*i*Prop 80/20, 25°C, 230 nm, Probe gelöst in: DCM



7.1.5 HPLC-Chromatogramme für die asymmetrischen Michael-Reaktionen aus Tabelle 4-23

Tabelle 4-23 #1: CHIRALPAL IC, *n*-Heptan/*i*Prop 80/20, 25°C, 230 nm, Probe gelöst in: DCM
Chromatogramm Vgl. **Tabelle 4-19 #2**

Tabelle 4-23 #2: CHIRALPAL IC, *n*-Heptan/*i*Prop 80/20, 25°C, 230 nm, Probe gelöst in: DCM
Chromatogramm Vgl. **Tabelle 4-19 #3**

Tabelle 4-23 #3: CHIRALPAL IC, *n*-Heptan/*i*Prop 80/20, 25°C, 230 nm, Probe gelöst in: DCM

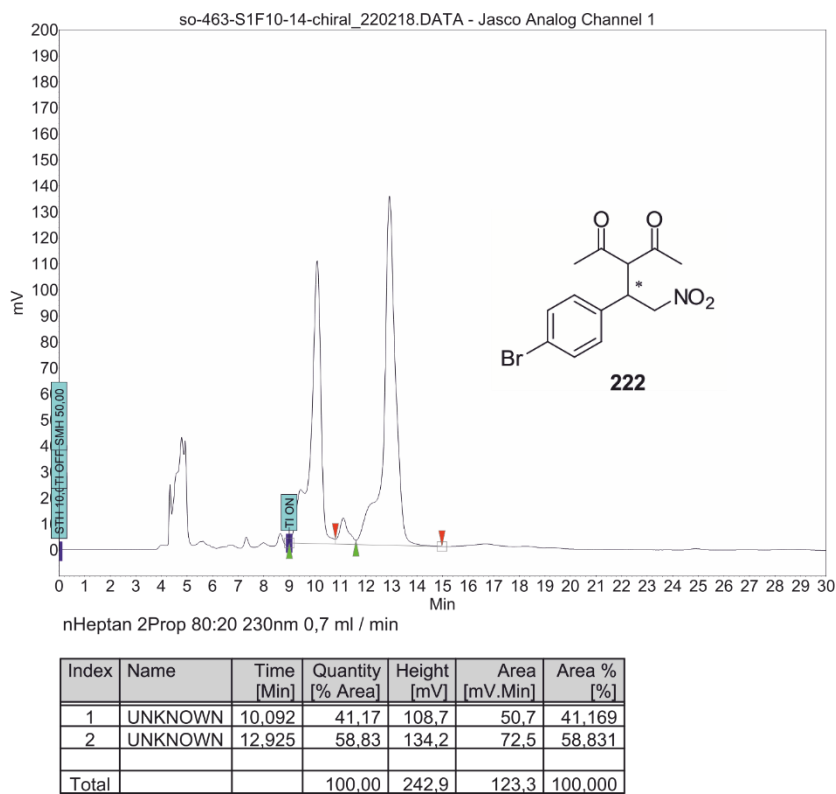
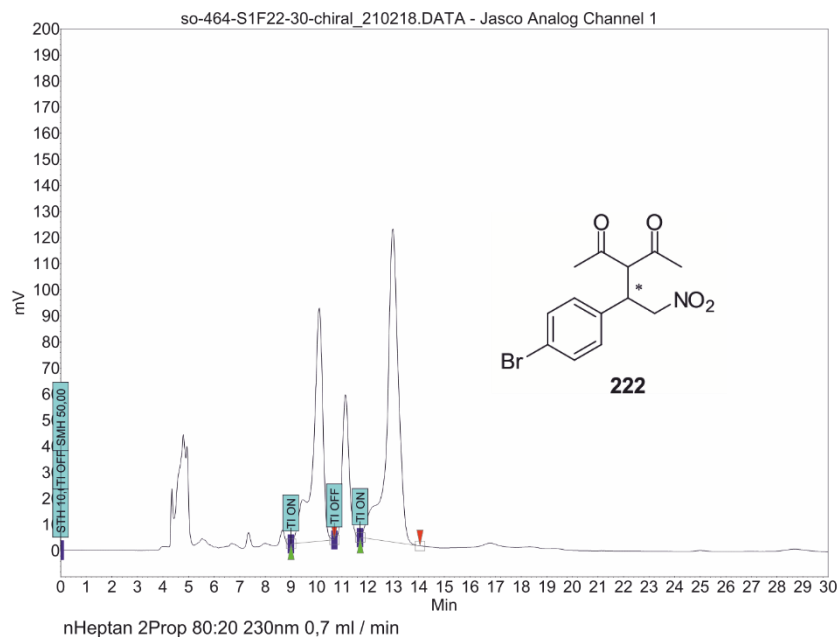


Tabelle 4-23 #4: CHIRALPAL IC, *n*-Heptan/*i*Prop 80/20, 25°C, 230 nm, Probe gelöst in: DCM



Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	10.108	38.69	89.3	40.2	38.692
2	UNKNOWN	12.983	61.31	120.0	63.6	61.308
Total			100.00	209.4	103.8	100.000

7.2 Literatur

- [1] G. Beck, *Synlett* **2002**, 2002, 0837-0850.
- [2] T. Eriksson, S. Bjorkman, B. Roth, P. Hoglund, *J. Pharm. Pharmacol.* **2000**, 52, 807-817.
- [3] J. Gordon, P. Goggin, *Postgrad. Med. J.* **2003**, 79, 127-132.
- [4] W. G. McBride, *The Lancet* **1961**, 278, 1358.
- [5] J. P. Thomas, C. O. Baughn, R. G. Wilkinson, R. G. Shepherd, *Am. Rev. Respir. Dis.* **1961**, 83, 891-893.
- [6] B. Kasprzyk-Hordern, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 4466-4503.
- [7] F. a. D. A. U.S. Department of Health and Human Services: *Development of New Stereoisomeric Drugs*, <https://www.fda.gov/drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm122883.htm>, **1992**, abgerufen am 12.10.2017
- [8] N. M. Maier, P. Franco, W. Lindner, *J. Chromatogr. A* **2001**, 906, 3-33.
- [9] H. Caner, E. Groner, L. Levy, I. Agranat, *Drug Discovery Today* **2004**, 9, 105-110.
- [10] I. Agranat, S. R. Wainshtein, E. Z. Zusman, *Nat Rev Drug Discov* **2012**, 11, 972-973.
- [11] A. Calcaterra, I. D'Acquarica, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2017**.
- [12] EvaluatePharma: *World Preview 2017, Outlook to 2022*, <http://www.evaluategroup.com/public/Reports/EvaluatePharma-World-Preview-2017.aspx>, **2017**, abgerufen am 13.10.2017
- [13] U. T. Strauss, U. Felfer, K. Faber, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 107-117.
- [14] H. Pfander, B. Traber, M. Lanz, *Pure Appl. Chem.* **1997**, 69, 2047-2060.
- [15] J. R. Knowles, *Nature* **1991**, 350, 121.
- [16] T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, 299, 1691.
- [17] B. List, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5413-5415.
- [18] B. M. Trost, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, 101, 5348-5355.
- [19] D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, 455, 304-308.
- [20] M. J. Gaunt, C. C. C. Johansson, A. McNally, N. T. Vo, *Drug Discovery Today* **2007**, 12, 8-27.
- [21] F. Cavani, F. Trifiró, *Catal. Today* **1997**, 34, 269-279.
- [22] G. H. Vogel, *Lehrbuch Chemische Technologie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [23] M. Reggelin, *Nachrichten aus Chemie, Technik und Laboratorium* **1997**, 45, 1196-1201.
- [24] M. Reggelin, M. Schultz, M. Holbach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1614-1617.
- [25] M. Reggelin, S. Doerr, M. Klusmann, M. Schultz, M. Holbach, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, 101, 5461-5466.
- [26] R. R. Torres, *Stereoselective Organocatalysis*, John Wiley & Sons, New Jersey, **2013**.
- [27] H. D. Dakin, *J. Biol. Chem.* **1909**, 7, 49-55.
- [28] G. Bredig, *Biochem. Z.* **1913**, 46, 7-23.
- [29] H. Pracejus, *Liebigs Ann. Chem.* **1960**, 634, 9-22.
- [30] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 496-497.
- [31] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615-1621.
- [32] S. Juliá, J. Masana, J. C. Vega, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 929-931.
- [33] Y. Tu, Z.-X. Wang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9806-9807.

- [34] E. J. Corey, M. J. Grogan, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157-160.
- [35] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.
- [36] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.
- [37] T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672-12673.
- [38] T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566-1568.
- [39] M. Marigo, J. Franzén, T. B. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964-6965.
- [40] S. Mayer, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193-4195.
- [41] T. D. Beeson, A. Mastracchio, J.-B. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Science* **2007**, *316*, 582-585.
- [42] D. A. Nagib, M. E. Scott, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10875-10877.
- [43] S. Julia, J. Guixar, J. Masana, J. Rocas, S. Colonna, R. Annuziata, H. Molinari, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 1317-1324.
- [44] S. E. Denmark, Z. Wu, C. M. Crudden, H. Matsuhashi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8288-8289.
- [45] D. Yang, Y.-C. Yip, M.-W. Tang, M.-K. Wong, J.-H. Zheng, K.-K. Cheung, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 491-492.
- [46] M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901-4902.
- [47] J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719-724.
- [48] S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911-12912.
- [49] S. Bahmanyar, K. N. Houk, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1249-1251.
- [50] B. List, P. Pojarliev, W. T. Biller, H. J. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827-833.
- [51] B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336-9337.
- [52] B. List, P. Pojarliev, H. J. Martin, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423-2425.
- [53] A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458-2460.
- [54] Otto M. Berner, L. Tedeschi, D. Enders, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 1877-1894.
- [55] U. H. Dolling, P. Davis, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446-447.
- [56] T. Kanemitsu, S. Koga, D. Nagano, M. Miyazaki, K. Nagata, T. Itoh, *ACS Catal.* **2011**, *1*, 1331-1335.
- [57] H. Xue, C.-H. Tan, M. W. Wong, *Can. J. Chem.* **2016**, *94*, 1099-1108.
- [58] T. Okino, S. Nakamura, T. Furukawa, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 625-627.
- [59] Y. Takemoto, *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 593-601.
- [60] N. T. McDougal, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12094-12095.
- [61] H.-H. Zou, J. Hu, J. Zhang, J.-S. You, D. Ma, D. Lü, R.-G. Xie, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *242*, 57-61.
- [62] J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890-6899.
- [63] D. P. Curran, L. H. Kuo, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3259-3261.
- [64] A. Wittkopp, P. R. Schreiner, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 407-414.
- [65] A. Wittkopp, *Dissertation*, Universität Göttingen (Göttingen), **2001**.
- [66] F. G. Bordwell, D. J. Algrim, J. A. Harrelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5903-5904.

- [67] Y. Takemoto, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 4299-4306.
- [68] J. P. Malerich, K. Hagihara, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14416-14417.
- [69] D. Quiñonero, R. Prohens, C. Garau, A. Frontera, P. Ballester, A. Costa, P. M. Deyà, *Chem. Phys. Lett.* **2002**, 351, 115-120.
- [70] S. Tomàs, R. Prohens, M. Vega, M. C. Rotger, P. M. Deyà, P. Ballester, A. Costa, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9394-9401.
- [71] A. P. Davis, S. M. Draper, G. Dunne, P. Ashton, *Chem. Commun.* **1999**, 2265-2266.
- [72] S. Immel, *Strukturberechnungen B3CYP/6-311+G(d,P)* **2017**, TU Darmstadt.
- [73] X. Ni, X. Li, Z. Wang, J.-P. Cheng, *Org. Lett.* **2014**, 16, 1786-1789.
- [74] M. Žabka, R. Šebesta, *Molecules* **2015**, 20, 15500.
- [75] G. Jakab, C. Tancon, Z. Zhang, K. M. Lippert, P. R. Schreiner, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1724-1727.
- [76] X. Li, H. Deng, B. Zhang, J. Li, L. Zhang, S. Luo, J.-P. Cheng, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 450-455.
- [77] T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 119-125.
- [78] A. Hamza, G. Schubert, T. Soós, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13151-13160.
- [79] J.-L. Zhu, Y. Zhang, C. Liu, A.-M. Zheng, W. Wang, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 9813-9825.
- [80] E. Varga, L. T. Mika, A. Csampai, T. Holczbauer, G. Kardos, T. Soos, *RSC Adv.* **2015**, 5, 95079-95086.
- [81] S. V. Pansare, E. K. Paul, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1027-1029.
- [82] T. Sakai, S.-i. Hirashima, Y. Yamashita, R. Arai, K. Nakashima, A. Yoshida, Y. Koseki, T. Miura, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 4661-4667.
- [83] H.-X. He, D.-M. Du, *RSC Adv.* **2013**, 3, 16349-16358.
- [84] J. Guang, S. Rout, M. Bihani, A. J. Larson, H. D. Arman, J. C. G. Zhao, *Org. Lett.* **2016**, 18, 2648-2651.
- [85] M. Montesinos-Magraner, C. Vila, G. Blay, I. Fernández, M. C. Muñoz, J. R. Pedro, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 3047-3051.
- [86] Y. Qian, G. Ma, A. Lv, H.-L. Zhu, J. Zhao, V. H. Rawal, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3004-3006.
- [87] J.-Y. Qian, C.-C. Wang, F. Sha, X.-Y. Wu, *RSC Adv.* **2012**, 2, 6042-6048.
- [88] H.-L. Song, K. Yuan, X.-Y. Wu, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1012-1014.
- [89] H.-P. Deng, Y. Wei, M. Shi, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 1956-1960.
- [90] F. E. Held, S. B. Tsogoeva, *Catal. Sci. Technol.* **2016**, 6, 645-667.
- [91] F. F. Wolf, H. Klare, B. Goldfuss, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 1762-1768.
- [92] M. Rombola, C. S. Sumaria, T. D. Montgomery, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 5297-5300.
- [93] D. E. Bergbreiter, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3345-3384.
- [94] T. J. Dickerson, N. N. Reed, K. D. Janda, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3325-3344.
- [95] Q.-H. Fan, Y.-M. Li, A. S. C. Chan, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3385-3466.
- [96] Q.-H. Fan, R. Wang, A. S. C. Chan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 1867-1871.
- [97] N. E. Leadbeater, M. Marco, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3217-3274.

- [98] C. Bolm, C. L. Dinter, A. Seger, H. Höcker, J. Brozio, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5730-5731.
- [99] W.-S. Huang, Q.-S. Hu, X.-F. Zheng, J. Anderson, L. Pu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4313-4314.
- [100] E. Yashima, Y. Maeda, Y. Okamoto, *Polym J* **1999**, *31*, 1033-1036.
- [101] G. Natta, *Il Nuovo Cimento (1955-1965)* **1960**, *15*, 3-8.
- [102] G. Natta, P. Pino, P. Corradini, F. Danusso, E. Mantica, G. Mazzanti, G. Moraglio, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1708-1710.
- [103] P. Pino, G. P. Lorenzi, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4745-4747.
- [104] M. M. Green, S. K. Jha, *Chirality* **1997**, *9*, 424-427.
- [105] E. Yashima, K. Maeda, H. Iida, Y. Furusho, K. Nagai, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6102-6211.
- [106] E. Schwartz, M. Koepf, H. J. Kitto, R. J. M. Nolte, A. E. Rowan, *Polym. Chem.* **2011**, *2*, 33-47.
- [107] S. Mayer, R. Zentel, *Prog. Polym. Sci.* **2001**, *26*, 1973-2013.
- [108] T. Nakano, Y. Okamoto, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 4013-4038.
- [109] T. Nakano, Y. Okamoto, *Macromol. Rapid Commun.* **2000**, *21*, 603-612.
- [110] M. Sugimoto, T. Yamamoto, Y. Nagata, *J. Synth. Org. Chem., Jpn* **2015**, *73*, 1141-1155.
- [111] R. J. M. Nolte, A. J. M. Van Beijnen, W. Drenth, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5932-5933.
- [112] W. Drenth, R. J. M. Nolte, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 30-35.
- [113] C. Kollmar, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8230-8238.
- [114] R. J. M. Nolte, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, *23*, 11-19.
- [115] M. Clericuzio, G. Alagona, C. Ghio, P. Salvadori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1059-1071.
- [116] J. J. L. M. Cornelissen, J. J. J. M. Donners, R. de Gelder, W. S. Graswinckel, G. A. Metselaar, A. E. Rowan, N. A. J. M. Sommerdijk, R. J. M. Nolte, *Science* **2001**, *293*, 676-680.
- [117] K. Okoshi, K. Nagai, T. Kajitani, S.-i. Sakurai, E. Yashima, *Macromolecules* **2008**, *41*, 7752-7754.
- [118] P. C. J. Kamer, R. J. M. Nolte, W. Drenth, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6818-6825.
- [119] J. J. L. M. Cornelissen, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, N. A. J. M. Sommerdijk, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 4039-4070.
- [120] P. C. J. Kamer, R. J. M. Nolte, W. Drenth, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1988**, *107*, 175-181.
- [121] T. Kajitani, K. Okoshi, E. Yashima, *Macromolecules* **2008**, *41*, 1601-1611.
- [122] Y. Hase, Y. Mitsutsuji, M. Ishikawa, K. Maeda, K. Okoshi, E. Yashima, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 755-763.
- [123] M. Ishikawa, K. Maeda, E. Yashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7448-7458.
- [124] M. Ishikawa, K. Maeda, Y. Mitsutsuji, E. Yashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 732-733.
- [125] T. Kajitani, K. Okoshi, S.-i. Sakurai, J. Kumaki, E. Yashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 708-709.
- [126] T. J. Deming, B. M. Novak, *Macromolecules* **1991**, *24*, 326-328.
- [127] F. Takei, K. Yanai, K. Onitsuka, S. Takahashi, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 983-993.

- [128] K. Onitsuka, T. Joh, S. Takahashi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 851-852.
- [129] F. Takei, K. Yanai, K. Onitsuka, S. Takahashi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1554-1556.
- [130] Z.-Q. Wu, K. Nagai, M. Banno, K. Okoshi, K. Onitsuka, E. Yashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6708-6718.
- [131] Z.-Q. Jiang, Y.-X. Xue, J.-L. Chen, Z.-P. Yu, N. Liu, J. Yin, Y.-Y. Zhu, Z.-Q. Wu, *Macromolecules* **2015**, *48*, 81-89.
- [132] Y.-X. Xue, J.-L. Chen, Z.-Q. Jiang, Z. Yu, N. Liu, J. Yin, Y.-Y. Zhu, Z.-Q. Wu, *Polym. Chem.* **2014**, *5*, 6435-6438.
- [133] M. Yamamoto, K. Onitsuka, S. Takahashi, *Organometallics* **2000**, *19*, 4669-4671.
- [134] K. Onitsuka, M. Yamamoto, T. Mori, F. Takei, S. Takahashi, *Organometallics* **2006**, *25*, 1270-1278.
- [135] K. Onitsuka, T. Mori, M. Yamamoto, F. Takei, S. Takahashi, *Macromolecules* **2006**, *39*, 7224-7231.
- [136] G. Hu, W. Li, Y. Hu, A. Xu, J. Yan, L. Liu, X. Zhang, K. Liu, A. Zhang, *Macromolecules* **2013**, *46*, 1124-1132.
- [137] S. Wesp, K. Wolf, M. Reggelin, *unpublished paper - vorraussichtliche Veröffentlichung* **2018**.
- [138] M. Reller, S. Wesp, M. R. M. Koos, M. Reggelin, B. Luy, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 13260-13260.
- [139] C. A. Müller, T. Hoffart, M. Holbach, M. Reggelin, *Macromolecules* **2005**, *38*, 5375-5380.
- [140] T. Yamamoto, T. Yamada, Y. Nagata, M. Suginome, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7899-7901.
- [141] T. Yamamoto, M. Suginome, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 539-542.
- [142] T. Yamamoto, Y. Akai, Y. Nagata, M. Suginome, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8844-8847.
- [143] Y. Akai, T. Yamamoto, Y. Nagata, T. Ohmura, M. Suginome, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11092-11095.
- [144] Y. Yoshinaga, T. Yamamoto, M. Suginome, *ACS Macro Lett.* **2017**, *6*, 705-710.
- [145] T. Yamamoto, R. Murakami, M. Suginome, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2557-2560.
- [146] A. Ikeda, K. Terada, M. Shiotsuki, F. Sanda, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2011**, *49*, 3783-3796.
- [147] D. Zhang, C. Ren, W. Yang, J. Deng, *Macromol. Rapid Commun.* **2012**, *33*, 652-657.
- [148] D. Zhang, H. Zhang, C. Song, W. Yang, J. Deng, *Synth. Met.* **2012**, *162*, 1858-1863.
- [149] H. Zhang, W. Yang, J. Deng, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2015**, *53*, 1816-1823.
- [150] L. M. S. Takata, H. Iida, K. Shimomura, K. Hayashi, A. A. dos Santos, E. Yashima, *Macromol. Rapid Commun.* **2015**, *36*, 2047-2054.
- [151] L. Liu, Q. Long, T. Aoki, G. Zhang, T. Kaneko, M. Teraguchi, C. Zhang, Y. Wang, *Chirality* **2015**, *27*, 454-458.
- [152] K. Terada, T. Masuda, F. Sanda, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2009**, *47*, 4971-4981.

- [153] K. Maeda, K. Tanaka, K. Morino, E. Yashima, *Macromolecules* **2007**, *40*, 6783-6785.
- [154] G. M. Miyake, H. Iida, H.-Y. Hu, Z. Tang, E. Y. X. Chen, E. Yashima, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2011**, *49*, 5192-5198.
- [155] H. Iida, Z. Tang, E. Yashima, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2013**, *51*, 2869-2879.
- [156] J. Deng, B. Zhao, J. Deng, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2016**, *55*, 7328-7337.
- [157] J. Deng, J. Deng, *Polymer* **2017**, *125*, 200-207.
- [158] T. Miyabe, Y. Hase, H. Iida, K. Maeda, E. Yashima, *Chirality* **2009**, *21*, 44-50.
- [159] R. P. Megens, G. Roelfes, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8514-8523.
- [160] L. Zhou, B.-F. Chu, X.-Y. Xu, L. Xu, N. Liu, Z.-Q. Wu, *ACS Macro Lett.* **2017**, *6*, 824-829.
- [161] L. Zhou, L. Shen, J. Huang, N. Liu, Y.-Y. Zhu, Z.-Q. Wu, *Chin. J. Polym. Sci.* **2017**.
- [162] J. Scholz, M. Reggelin, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2015**, *53*, 1320-1329.
- [163] B. V. S. Reddy, M. Swain, S. M. Reddy, J. S. Yadav, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 8756-8765.
- [164] X. Yu, W. Wang, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 516-532.
- [165] S. Otto, *Master-Thesis*, TU Darmstadt (Darmstadt), **2013**.
- [166] S. Wesp, *Master-Thesis*, TU Darmstadt (Darmstadt), **2016**.
- [167] J. Su, B. A. McKittrick, H. Tang, M. Czarniecki, W. J. Greenlee, B. E. Hawes, K. O'Neill, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1829-1836.
- [168] J. Kim, S. Chang, *Chem. Commun.* **2008**, 3052-3054.
- [169] J. Seo, A. E. Barron, R. N. Zuckermann, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 492-495.
- [170] K. P. Dhake, P. J. Tambade, R. S. Singhal, B. M. Bhanage, *Green Chemistry Letters and Reviews* **2011**, *4*, 151-157.
- [171] I. Ugi, R. Meyr, *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 702-703.
- [172] X. Wang, Q.-G. Wang, Q.-L. Luo, *Synthesis* **2015**, *47*, 49-54.
- [173] M. H. Serrano-Wu, G. M. Coppola, Y. Gong, A. D. Neubert, R. Chatelain, K. B. Clairmont, R. Commerford, T. Cosker, T. Daniels, Y. Hou, M. Jain, M. Juedes, L. Li, T. Mullarkey, E. Rocheford, M. J. Sung, A. Tyler, Q. Yang, T. Yoon, B. K. Hubbard, *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 411-415.
- [174] C. Lunniss, C. Eldred, N. Aston, A. Craven, K. Gohil, B. Judkins, S. Keeling, L. Ranshaw, E. Robinson, T. Shipley, N. Trivedi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 137-140.
- [175] O. Renn, C. F. Meares, *Bioconjugate Chem.* **1992**, *3*, 563-569.
- [176] S. M. Creedon, H. Kevin Crowley, D. G. McCarthy, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1015-1018.
- [177] S. Raghavan, S. Mustafa, K. Rathore, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4256-4259.
- [178] M. Plank, *Bachelor-Thesis*, TU Darmstadt (Darmstadt), **2015**.
- [179] J. Simpson, R. Forrester, M. J. Tisdale, D. C. Billington, D. L. Rathbone, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2435-2439.
- [180] L. A. Carpino, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 401-407.
- [181] in *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., **2014**, pp. 895-1193.
- [182] A. Xu, G. Hu, Y. Hu, X. Zhang, K. Liu, G. Kuang, A. Zhang, *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 2003-2014.
- [183] M. Su, N. Liu, Q. Wang, H. Wang, J. Yin, Z.-Q. Wu, *Macromolecules* **2016**, *49*, 110-119.

- [184] Y. Chen, Z.-H. Zhang, X. Han, J. Yin, Z.-Q. Wu, *Macromolecules* **2016**, *49*, 7718-7727.
- [185] G. Gros, L. Martinez, A. S. Gimenez, P. Adler, P. Maurin, R. Wolkowicz, P. Falson, J. Hasseroth, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 5407-5413.
- [186] J. Lee, J. F. Bond, N. Terrett, F. G. Favaloro, D. Wang, T. F. Briggs, B. A. Seigal, W. C. Sun, S. P. Hale, WO2010022249 (A2), **2010**.
- [187] T. Maegawa, Y. Fujiwara, T. Ikawa, H. Hisashi, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Amino Acids* **2009**, *36*, 493-499.
- [188] W. Yang, D.-M. Du, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5450-5453.
- [189] S. Ričko, J. Svete, B. Štefane, A. Perdih, A. Golobič, A. Meden, U. Grošelj, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3786-3796.
- [190] S. M. Hickey, T. D. Ashton, S. K. Khosa, R. N. Robson, J. M. White, J. Li, R. L. Nation, H. Y. Yu, A. G. Elliott, M. S. Butler, J. X. Huang, M. A. Cooper, F. M. Pfeffer, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6225-6241.
- [191] F. A. Rafai, K. Tanaka, E. Dietrich, R. Reddy, T. Kang, WO2011019839 (A2), **2011**.
- [192] R. G. A. New, L. E. Sutton, *J. Chem. Soc. (Resumed)* **1932**, 1415-1422.
- [193] K. Heinze, V. Jacob, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, *2003*, 3918-3923.
- [194] F. Ulatowski, J. Jurczak, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4235-4243.
- [195] L. Ma'mani, M. Sheykhani, A. Heydari, M. Faraji, Y. Yamini, *Applied Catalysis A: General* **2010**, *377*, 64-69.
- [196] D. Habibi, M. Nasrollahzadeh, *C. R. Chim.* **2013**, *16*, 1008-1016.
- [197] M. Walther, C. M. Jung, R. Bergmann, J. Pietzsch, K. Rode, K. Fahmy, P. Mirtschink, S. Stehr, A. Heintz, G. Wunderlich, W. Kraus, H.-J. Pietzsch, J. Kropp, A. Deussen, H. Spies, *Bioconjugate Chem.* **2007**, *18*, 216-230.
- [198] S. Sarigul, I. Dogan, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5895-5902.
- [199] G.-J. Lu, J.-Q. Nie, Z.-X. Chen, G.-C. Yang, C.-F. Lu, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1331-1335.
- [200] A.-C. Cabordery, M. Toussaint, N. Azaroual, J.-P. Bonte, P. Melnyk, C. Vaccher, C. Foulon, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 125-133.
- [201] A. Rostami, A. Colin, X. Y. Li, M. G. Chudzinski, A. J. Lough, M. S. Taylor, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3983-3992.
- [202] C. Jin, M. Zhang, L. Wu, Y. Guan, Y. Pan, J. Jiang, C. Lin, L. Wang, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2025-2027.
- [203] R. W. Stephany, W. Drenth, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1972**, *91*, 1453-1458.
- [204] G. Kobayashi, T. Saito, Y. Kitano, *Synthesis* **2011**, *2011*, 3225-3234.
- [205] A. Vega-Peñaloza, O. Sánchez-Antonio, C. G. Ávila-Ortiz, M. Escudero-Casao, E. Juaristi, *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 487-496.
- [206] H. Y. Bae, S. Some, J. S. Oh, Y. S. Lee, C. E. Song, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9621-9623.
- [207] K. Zhang, J. An, Y. Su, J. Zhang, Z. Wang, T. Cheng, G. Liu, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6229-6235.
- [208] Z.-w. Ma, Y.-x. Liu, L.-j. Huo, X. Gao, J.-c. Tao, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 443-448.
- [209] L. M. Lutete, T. Miyamoto, T. Ikemoto, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1220-1223.
- [210] P. Wang, H.-F. Li, J.-Z. Zhao, Z.-H. Du, C.-S. Da, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2634-2637.
- [211] D. Zhang, F. Tanaka, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3458-3462.
- [212] J. Yin, L. Xu, X. Han, L. Zhou, C. Li, Z.-Q. Wu, *Polym. Chem.* **2017**, *8*, 545-556.

-
- [213] F. Takei, K. Onitsuka, S. Takahashi, *Macromolecules* **2005**, *38*, 1513-1516.
- [214] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.
- [215] E. Pretsch, P. Bühlmann, M. Badertscher, in *Spektroskopische Daten zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2010**, pp. 159-246.
- [216] G. Snatzke, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 14-25.
- [217] J. A. Duncan, R. T. Hendricks, K. S. Kwong, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8433-8442.
- [218] P. R. Sultane, C. W. Bielawski, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1046-1052.
- [219] Z. Chen, R. Fu, W. Chai, H. Zheng, L. Sun, Q. Lu, R. Yuan, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2237-2245.
- [220] J. Wityak, M. E. Prime, F. A. Brookfield, S. M. Courtney, S. Erfan, S. Johnsen, P. D. Johnson, M. Li, R. W. Marston, L. Reed, D. Vaidya, S. Schaertl, A. Pedret-Dunn, M. Beconi, D. Macdonald, I. Muñoz-Sanjuan, C. Dominguez, *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 1024-1028.
- [221] T. Yoshiya, A. Taniguchi, Y. Sohma, F. Fukao, S. Nakamura, N. Abe, N. Ito, M. Skwarczynski, T. Kimura, Y. Hayashi, Y. Kiso, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1720-1730.
- [222] O. V. Larionov, A. de Meijere, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2153-2156.
- [223] N.-C. Meyer, A. Krupp, V. Schmidts, C. M. Thiele, M. Reggelin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8334-8338.
- [224] J. S. Nowick, D. L. Holmes, G. Noronha, E. M. Smith, T. M. Nguyen, S.-L. Huang, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3929-3934.
- [225] M. G. Bock, C. Gaul, V. R. Gummadi, H. Moebitz, S. Sengupta, WO2012035078 (A1), **2012**.
- [226] K. Aravindu, H.-J. Kim, M. Taniguchi, P. L. Dilbeck, J. R. Diers, D. F. Bocian, D. Holten, J. S. Lindsey, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2013**, *12*, 2089-2109.
- [227] S. P. Midya, J. Rana, T. Abraham, B. Aswin, E. Balaraman, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6760-6763.

Sarah Otto
Schulstraße 6
64283 Darmstadt

Darmstadt, 10.10.2018

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich meine Dissertationsarbeit selbstständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe.

Sarah Otto

Sarah Otto
Schulstraße 6
64283 Darmstadt

Darmstadt, 10.10.2018

Erklärung

Ich erkläre hiermit, noch keinen Promotionsversuch unternommen zu haben.

Sarah Otto

Sarah Otto
Schulstraße 6
64283 Darmstadt

Darmstadt, 10.10.2018

Erklärung der Übereinstimmung

Ich erkläre hiermit, dass die elektronische Version der Doktorarbeit mit der schriftlichen Version übereinstimmt. Die elektronische Version liegt dem Prüfungssekretariat vor.

Sarah Otto

Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Name	Sarah Otto
Adresse	Schulstraße 6 64283 Darmstadt
Geburtsdatum	29.03.1988
Geburtsort	Frankfurt am Main
Familienstand	ledig

BILDUNGSWEG

seit 10/2013	Promotion, wissenschaftliche Mitarbeiterin AK Prof. Dr. Michael Reggelin, Fachrichtung: Organische Chemie Technische Universität Darmstadt
04/2011-09/2013	Studiengang Master of Science (M.Sc.) Chemie, Technische Universität Darmstadt (Note: 1.3) Schwerpunkte: Organische Chemie, Makromolekulare Chemie, Biochemie
Abschlussarbeit:	Master Thesis in organischer Chemie, Thema: „Helikal-chirale, amphiphile Block-Copolymere auf Polyarylonitril-Basis“ (Note: 1.0)
10/2007-02/2011	Studiengang Bachelor of Science (B.Sc.) Chemie, Technische Universität Darmstadt (Note: 2.7)
Abschlussarbeit:	Bachelor Thesis in organischer Chemie, Thema: „Studien zur Herstellung von quervernetzbaaren Isocyanidcopolymeren als orientierende Medien für die NMR-Spektroskopie“ (Note: 1.7)
08/2004-07/2007	Martin-Niemöller-Schule, Wiesbaden Abschluss: Abitur (Note: 2.3)

Darmstadt, 10.10.2018